Les médicaments psychiatriques

démystifiés

Les médicaments psychiatriques démystifiés

David Healy

Traduction et adaptation de l'anglais
Monique Debauche

ELSEVIER
MASSON

David Healy, MD FRCPsych est psychiatre, historien de la psychiatrie, chercheur en psychopharmacologie et directeur du North Wales Department of Psychological Medicine, College of Medicine, Cardiff University, Bangor, Royaume-Uni.

Monique Debauche est psychiatre à Bruxelles, Belgique

Gilles Mignot est pharmacologue et psychiatre, praticien hospitalier au CHU de Nice, responsable de la rubrique « Rayon des nouveautés » à la revue Prescrire, France

L'édition originale, *Psychiatric Drugs Explained, 5th edition* (ISBN 978-0-7020-2997-4), a été publiée par Churchill Livingstone, une marque d'Elsevier Ltd.

Édition originale :
Commissioning Editor : Steven Black, Mairi McCubbin
Development Editor : Sally Davies
Project Manager : Jane Dingwall
Designer : Charles Gray

Édition française : Les médicaments psychiatriques démystifiés
Responsable éditorial : Marijo Rouquette
Éditeur : Gregg Colin
Chef de projet : Benjamin Scias

Second Edition © Times Mirror International Publishers Limited 1997
Third Edition © Elsevier Limited 2002
Fourth Edition © Elsevier Limited 2005
Fifth Edition © Elsevier Limited 2009. All rights reserved.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés pour la traduction française
62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
http://france.elsevier.com

L'éditeur ne pourra être tenu pour responsable de tout incident ou accident, tant aux personnes qu'aux biens, qui pourrait résulter soit de sa négligence, soit de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées décrits dans la publication. En raison de l'évolution rapide de la science médicale, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays. En application de la loi du 1er juillet 1992, il est interdit de reproduire, même partiellement, la présente publication sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).
All rights reserved. No part of this publication may be translated, reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any other electronic means, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without prior permission of the publisher.

Photocomposition : SPI
Imprimé en Italie par LegoPrint, 38015 Lavis (Trento)
Dépôt légal : octobre 2009 ISBN : 978-2-810-10116-0

Préface de l'édition française

Dans cet ouvrage, David Healy présente les classes de médicaments psychiatriques de manière très complète et indépendante de celle fournie par les firmes pharmaceutiques. Le tableau qu'il brosse n'est pas reluisant. Les antidépresseurs n'agissent que chez 50 % des patients, à comparer aux 40 % des patients soulagés par un placebo. Faut-il d'ailleurs parler d'effet antidépresseur ? Rien n'est moins sûr et il n'est pas rassurant de constater que les inhibiteurs dits « spécifiques » de la recapture de la sérotonine (ISRS), commercialisés comme antidépresseurs, augmentent le risque suicidaire même lorsqu'ils sont prescrits à des patients non déprimés. Le traitement des psychoses n'a pas non plus progressé de manière tangible. Les médicaments neuroleptiques les plus récents, même camouflés derrière l'appellation d'« antipsychotiques atypiques », ont globalement autant d'effets indésirables que les médicaments plus anciens, sans être plus efficaces. À vouloir simplifier jusqu'à la caricature les modes d'action supposés des médicaments agissant sur le système nerveux central, on oublie les multiples interactions entre systèmes neuronaux utilisant des neuromédiateurs différents et on ne progresse pas dans la compréhension des mécanismes à l'origine des maladies mentales.

Aujourd'hui, dès sa petite enfance, chaque être humain est un malade qui s'ignore et qu'il conviendrait de médicamenter. Les maladies déjà connues ont été redéfinies, redécoupées au gré des « niches thérapeutiques » à occuper, une maladie correspondant à chaque médicament. Tout enfant un peu remuant est candidat à l'étiquette d'hyperactif et se verra soumis à des dérivés amphétaminiques dont les effets néfastes à long terme sont encore mal connus. D'ailleurs, point n'est besoin d'être remuant, puisque pour satisfaire aux critères diagnostiques du syndrome d'hyperactivité avec déficit de l'attention, il suffit d'avoir des troubles de l'attention, symptômes aux limites floues et fluctuantes en fonction de l'âge. Mieux, cette pseudo-maladie persisterait à l'âge adulte ouvrant la voie à des traitements à vie. La contagion intergénérationnelle est réciproque. La psychose maniaco-dépressive, rebaptisée « trouble bipolaire » pour être plus vendeur, toucherait non seulement les adultes mais aussi les enfants dès leur plus jeune âge.

La classification traditionnelle des médicaments à visée psychique ne correspond plus à grand chose : les limites entres les classes sont devenues floues, d'autres médicaments ont été détournés de leur usage ancien dans d'autres domaines thérapeutiques pour le traitement des maladies psychiques. Ainsi en est-il de certains

antiépileptiques maintenant proposés bien au-delà du cercle restreint de l'épilepsie. La Panacée, recherchée depuis l'Antiquité, aurait été découverte récemment. Les ISRS sont, en effet, commercialisés aussi bien pour la dépression que pour les troubles anxieux. A quoi bon, dès lors, s'évertuer à poser le bon diagnostic alors qu'il suffirait devant toute souffrance psychique de prescrire un ISRS et de rajouter un « antipsychotique atypique » si cela ne donne pas l'effet escompté, pratique de plus en plus courante dénoncée par l'auteur.

« Mais enfin, direz-vous, tous ces médicaments n'ont-ils pas fait l'objet d'études dont on nous dit qu'elles seraient fort coûteuses ? ». D'ailleurs les plus grandes revues scientifiques internationales sont pleines de comptes rendus d'essais comparatifs randomisés en double aveugle. Ils sont devenus la référence incontournable de la médecine basée sur les preuves (Evidence Based Medicine (EBM)). Evidence Based Medicine ou Evidence Biaised Medicine ? En réalité, ce livre montre que la quasi-totalité de ces essais est mise en place et réalisée par les firmes pharmaceutiques pour répondre aux demandes de leurs services marketing, d'où risque de manipulations statistiques, résultats concernant l'efficacité occultés voire falsifiés quand ils « dérangent », effets indésirables négligés, mal recueillis, voire camouflés. Quand au coûts des essais, ne vous inquiétez pas, ce sont les malades et les assurances sociales (donc chacun de nous) qui les assument puisque ces médicaments sont remboursés au prix fort même s'ils n'apportent pas de progrès thérapeutique.

La responsabilité de l'industrie pharmaceutique dans le naufrage actuel de la psychiatrie est lourde et indéniable. Mais il serait trop facile d'en faire un bouc émissaire. L'industrie n'a fait qu'occuper l'espace laissé libre par les autres parties intéressées au médicament. Les grandes agences du médicament, telles que la Food and Drug Administration (FDA) étatsunienne et l'Agence européenne du médicament (EMEA), ont démissionné de ce qui devrait être leur fonction principale : la protection de la santé publique. Dépendant de plus en plus pour leur financement des redevances liées aux demandes d'autorisation de mise sur le marché, elles sont enclines à satisfaire en priorité leurs financeurs. À travers les guidelines de l'ICH, les firmes en sont arrivées à dicter elles-mêmes les règles d'évaluation de leurs médicaments[1]. Certains soignants doivent l'essentiel de leur carrière et de leurs revenus aux industriels. Et que dire des soignants qui acceptent moyennant finance de participer à des essais éthiquement discutables ? Et des praticiens qui ont abandonné leur formation continue aux mains des firmes et qui acceptent de prescrire sans esprit critique ? Les patients eux-mêmes, pourtant les premières victimes d'un système dévoyé,

[1] L'ICH (International Collaborative Harmonisation) est un petit club fermé composé de 6 membres, les agences du médicament étatsunienne, européenne et japonaise ainsi que les syndicats de l'industrie pharmaceutique dans ces trois régions du monde. Ne participent ni soignants, ni organisations de malades. L'Organisation Mondiale de la Santé elle-même n'est invitée que comme observateur, sans aucun pouvoir. De manière fort discrète, ce club élabore les règles d'évaluation des nouveaux médicaments soumis à l'AMM et ce que doit être le contenu minimum de leurs dossiers d'évaluation. L'industrie pharmaceutique se trouve ainsi directement impliquée dans l'élaboration des règles auxquelles elle doit répondre. Mieux, en assurant le secrétariat de cet organisme, elle y joue de fait un rôle prépondérant.

participent parfois à sa survie. Nombre d'associations de malades sont financées par des industriels. Combien de patients soumis à la publicité de l'industrie viennent exiger la dernière spécialité ?

Faut-il pour cela baisser les bras et céder au découragement ? Certes non. Dans de nombreux pays, on trouve des centres d'information indépendants sur les médicaments qui font le tri entre vraies et fausses nouveautés. La plupart d'entre eux se retrouvent au sein de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB) pour s'épauler et échanger leurs expériences. De nombreux soignants refusent les journaux soi disant gratuits, ne reçoivent plus les visiteurs médicaux et consacrent beaucoup de temps à se former, à leurs frais, de la manière la plus rigoureuse possible. Au sein même des agences, certains services font, le plus souvent dans la discrétion, un vrai travail de fond.

Certains « experts » méritent pleinement ce nom et refusent le prêt à penser. David Healy en est un des plus brillants représentants. Il propose dans ce livre une solution quasiment révolutionnaire pour nos sociétés complexes dites « avancées » : en revenir au simple bon sens et remettre le patient, dans son individualité, au centre des systèmes de soin. À juste titre, l'auteur nous rappelle que les premiers psychotropes de l'époque moderne ont été découverts « par hasard » par des cliniciens attentifs qui ont su observer et écouter leurs malades et admettre que les effets des médicaments que ceux-ci décrivaient n'avaient rien à voir avec les effets a priori attendus. Il est urgent de revenir à des soins personnalisés adaptant pour chaque patient le traitement (médicamenteux ou non) qui lui convient le mieux après une écoute minutieuse qui l'emporte sur les a priori. Il est urgent que les patients ne soient plus sujets mais acteurs des soins qui leurs sont prodigués, qu'ils bénéficient d'une information indépendante des firmes et non biaisée sur les divers traitements disponibles, avec leurs avantages et leurs inconvénients et qu'ils puissent ainsi participer aux décisions qui les concernent. Ecouter les patients, les faire participer activement à leurs traitements en respectant au maximum leur liberté, voilà bien ce qui semble une évidence.

La lecture de ce livre est utile à tous. Elle encouragera ceux engagés dans une vision humaniste de la médecine. Pour les autres, souhaitons qu'elle constitue un véritable électrochoc.

Gilles Mignot
Pharmacologue et psychiatre
Praticien hospitalier au CHU de Nice
Responsable de la rubrique « Rayon des nouveautés » à la revue Prescrire

Préface de l'édition originale

Alors que le rythme du développement de nouvelles substances s'est nettement ralenti et que les médicaments réellement innovants mis sur le marché se font rares, nous assistons ces dernières années à une série de changements significatifs dans le domaine des médicaments psychiatriques. Ceux-ci sont avant tout liés à une capacité accrue des firmes pharmaceutiques à analyser nos perceptions en tant que consommateurs ou prescripteurs de médicaments. Ils sont observables dans différents domaines et se manifestent par l'augmentation des prescriptions de médicaments psychiatriques chez les enfants, un engouement soudain pour le diagnostic de trouble bipolaire ou par les stratégies marketing qui tournent autour des dysfonctionnements sexuels.

Dans ce contexte jusque-là florissant pour l'industrie, personne ne s'attendait à ce qu'un mastodonte de la psychopharmacologie ne dérape comme ce fut le cas en 2003. À ce moment précis, Lilly venait d'obtenir et GlaxoSmithKline et Pfizer étaient sur le point de recevoir une autorisation de mise sur le marché de leurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) pour le traitement des enfants. La littérature scientifique concernant ces produits prescrits en pédiatrie les présentaient universellement comme étant sûrs, bien tolérés et efficaces. Le magazine *Newsweek* montrait en couverture, dans le cadre de la Semaine de la Santé Mentale en 2002, l'image d'un adolescent déprimé. À l'intérieur, on pouvait lire qu'aux États-Unis, 3 millions d'adolescents étaient déprimés et donc susceptibles de se suicider.

Mais quand finalement l'agence de régulation du Royaume-Uni a examiné les données brutes issues des essais cliniques réalisés avec ces médicaments chez les enfants, elle a conclu que, bien au contraire, ces produits n'étaient ni sûrs, ni efficaces, et que loin de prévenir les suicides, ils pouvaient même les déclencher.

Comment une telle situation a-t-elle pu se produire?

Une partie du problème s'explique par le fait qu'une proportion sans cesse croissante de la littérature présumée scientifique concernant les médicaments est rédigée par des agences spécialisées en stratégies marketing et est, en termes de qualité scientifique, plus décorative que chargée de contenu. Ce qui prend l'apparence de la science n'est en fait que de l'information commerciale visant à vendre des produits. Les cliniciens, dans leurs journaux spécialisés, voient, d'un côté, la publicité pour le produit et, de l'autre, les détails d'un essai clinique randomisé sans réaliser que c'est ce dernier qui est le réel outil de la stratégie marketing de la firme.

Face à cela, la pertinence d'un livre comme celui-ci vient de ce qu'il donne aux cliniciens des outils pour encourager ceux qui prennent ces médicaments à faire confiance en leur propre expérience et à ne pas se laisser intimider par les déclarations des professionnels sur les effets supposés qui s'apparentent bien souvent à de la biomythologie simpliste.

Il y a encore 10 ans, une telle approche aurait semblé souhaitable sans être indispensable. Mais la relation du clinicien avec ses patients a évolué de telle façon que ces derniers ne se sentent plus écoutés lorsqu'ils témoignent d'une souffrance engendrée par la prise d'un médicament. Souvent, le patient se verra même conseiller dans un tel cas de doubler la dose de son traitement. Les symptômes de sevrage, quant à eux, seront interprétés comme la réapparition de la pathologie sous-jacente nécessitant la réinstauration ou la poursuite du traitement. Bien que des situations désagréables comme celles-ci aient toujours existé, il est maintenant manifeste que cette déconnection entre les médecins sous l'influence des firmes et ceux d'entre nous qui prennent les médicaments prescrits peut avoir des conséquences fatales.

Les événements récents, illustrant ce qui vient d'être dit, suggèrent que des consommateurs informés et peut-être d'autres professionnels du soin pourraient être amenés à se mobiliser et à lancer des actions en faveur d'une reformulation du contrat établi entre la société et les firmes pharmaceutiques. Jusqu'à présent, ces dernières se sont, en effet, vu attribuer, en contrepartie du contrôle strict auquel elles sont soumises, un grand nombre de privilèges. Parmi ceux-ci figure l'autorisation de ne pas divulguer les données brutes issues des essais cliniques réalisés sur des personnes qui acceptent, le plus souvent gratuitement, de prendre des risques en testant des médicaments. En définitive, les résultats obtenus soit sont déformés, soit ne sont pas publiés s'ils ne vont pas dans le sens de la stratégie marketing de la firme.

Le système actuel place les médecins dans une position centrale pour défendre les intérêts des patients. Mais on observe qu'au contraire, ils se retrouvent dans une position de vulnérabilité vis-à-vis des firmes et qu'en conséquence, les patients n'ont plus le courage de s'exprimer comme ils l'auraient fait auparavant en s'autorisant à poser des questions. Il serait dès lors grand temps de revisiter les fondements même de ce contrat, maintenant que les firmes pharmaceutiques et les médecins semblent avoir dépassé les scrupules qui les empêchaient jusqu'à présent de mettre en danger les êtres les plus vulnérables de notre société, à savoir les enfants.

Bangor, 2008 David Healy

Référence

1 Medawar C., Herxheimer A., Bell A., Jofre S. Paroxetine, panorama, and user reporting of ADRs. Consumer intelligence matters in clinical practice and post-marketing drug surveillance. Int J Risk Safety Med 2003; 15: 161–169.

Abréviations utilisées dans l'ouvrage

5HT	5-hydroxytryptamine
ACh	acétylcholine
AMLA	altération de la mémoire liée à l'âge
ATC	antidépresseur tricyclique
BMJ	*British Journal of Medicine*
cGMP	guanosine monophosphate cyclique
DAMP	déficit de l'attention, du contrôle moteur et de la perception
DCM	dysfonctionnement cérébral a minima
DHEA	dihydroépiandrostérone
DSCL	démence sénile à corps de Lewy
DSF	dysfonctionnement sexuel féminin
DSIS	dysfonctionnement sexuel persistant induit par les ISRS
DSTA	démence sénile de type Alzheimer
EC	enzyme de conversion
ECT	électroconvulsivothérapie
FDA	Food and Drug Administration
GABA	acide γ-aminobutyrique
GTN	glycéryltrinitrate
IBSR	Institut belge de sécurité routière
ICD	International Classification of Diseases
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMAO	inhibiteur de la monoamine oxydase
IRSN	inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRN	inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline
ISRS	inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
JAMA	*Journal of the American Medical Association*
LSD	acide lysergique diéthylamide
LUNSERS	Liverpool University Side Effect Rating Scale
MAO-B	monoamine oxydase B
MID	*multi-infarct dementia*

MRC	Medical Research Council
NEJM	*New England Journal of Medicine*
NIMH	National Institute of Mental Health
NMDA	N-méthyl-D aspartate
NNT	*number needed to treat*
NST	nombre de sujets à traiter
QdV	qualité de vie
RCT	*randomized controlled trials*
SNM	syndrome neuroleptique malin
SoS	*symptoms on stopping*
SSPT	syndrome de stress post-traumatique
SSRI	*selective serotonin reuptake inhinbitor*
TAG	trouble de l'anxiété généralisée
TDAH	trouble de l'attention et/ou hyperactivité
TEI	trouble explosif intermittent
THA	tétrahydroaminoacridine
TOC	trouble obsessionnel compulsif
TSH	*thyroid-stimulating hormone*

CHAPITRE

1

Introduction

Les consommateurs et l'observance 2
La variabilité interindividuelle de la réponse aux médicaments 3
La psychopharmacologie 3

Trois parties sont directement impliquées dans la prise d'un médicament psychiatrique : le preneur, le prescripteur et la firme qui produit et met le médicament sur le marché. Ces trois intervenants sont historiquement liés par l'évolution de nos attitudes face aux problèmes psychosociaux et à la prise de produits psychotropes, et par les processus d'industrialisation des firmes pharmaceutiques et de standardisation de la médecine. La prise de conscience croissante des droits individuels et des droits des patients, notamment celui de recevoir des informations au sujet des traitements qu'ils reçoivent, est un autre facteur à prendre en compte.

Cette tendance a favorisé, ces dernières années, la publication de manuels reprenant les modes d'action, les bénéfices et les effets indésirables potentiels des médicaments psychiatriques. Ce genre de livre est constitué le plus souvent d'un répertoire de médicaments accompagné d'affirmations péremptoires quant aux modes d'action présumés et d'une liste exhaustive d'effets indésirables. Or ceci ne nous donne aucune idée de la façon dont les médicaments concernés peuvent interférer avec le fonctionnement individuel ou affecter le bien-être d'un individu.

Un des buts de ce livre, à la différence de ce qui vient d'être décrit, est de produire un texte qui rend compte de ces questions en les replaçant dans la vie quotidienne des individus. Pour ce faire, je ferai un détour en donnant quantité de détails sur l'histoire des différents médicaments. Seront repris à la fois les hypothèses et les doutes actuels concernant les modes d'action des différents produits. L'excès de certitude, selon moi, nuit à la fois au progrès et à la science. Et ce qui se présente comme la vérité académique a tendance à invalider les perceptions des personnes qui prennent ces médicaments alors qu'elles sont actuellement les mieux placées pour contribuer à enrichir nos connaissances en psychopharmacologie.

Je tenterai ensuite d'évaluer l'influence de l'industrie pharmaceutique sur les perceptions des cliniciens et des patients.

Plutôt que de fournir une simple liste des bénéfices et des effets indésirables, j'esquisserai une description plus réaliste de ce à quoi peut ressembler le fait

HEALY, 978-2-8101-0116-0

d'avoir des effets indésirables et de la façon dont ils affectent la vie normale. J'ai donc mis l'accent sur la compréhension globale plutôt que sur l'exhaustivité. Les lecteurs doivent être conscients du fait que ce livre ne répertorie pas tous les effets indésirables connus et qu'il ne donne pas de valeurs précises quant à leur incidence. Il ne mentionne pas toutes les interactions médicamenteuses mais les plus fréquentes, et tente de rendre compte de leur importance et de leur caractère imprévisible.

Nous obtenons en définitive une liste d'effets indésirables qui, à bien des égards, paraît effrayante, ce qui pourrait accroître les soupçons de vénalité déjà bien présents à l'endroit des prescripteurs ou de l'industrie pharmaceutique. Nombre de mes collègues se demandent s'il est judicieux d'adopter ce type de position. J'ai de bonnes raisons de répondre par l'affirmative.

LES CONSOMMATEURS ET L'OBSERVANCE

La seule personne qui est, en définitive, capable de juger si un médicament psychiatrique est utile ou non est celle qui le prend. La prescription de tout médicament et donc de ceux dits psychiatriques implique une évaluation de la balance entre les bénéfices et les risques. Les prescripteurs ont l'habitude de déterminer ce juste équilibre à la place de ceux qui prennent le produit. En médecine générale, quand les fonctions respiratoire et cardiaque sont compromises, cette position est parfois la seule envisageable. Mais quand il s'agit de médicaments psychiatriques, ce n'est ni la seule solution, ni la meilleure.

En psychiatrie, les prescripteurs se plaignent fréquemment de la mauvaise observance des traitements par les patients. Vu qu'aucun travail systématique de réflexion au cas par cas n'est réalisé sur les raisons de cette situation, l'absence de réponse simple laisse émerger l'impression générale que les patients rechignent à prendre leur traitement en raison d'une indiscipline coupable ou d'une faiblesse morale. Nous prenons rarement le temps de nous demander si une personne sensée pourrait sérieusement envisager de poursuivre un traitement qui altère sa vie sexuelle, lui donne des envies suicidaires ou la fait se sentir encore plus mal qu'avant le début du traitement. Il y a toujours eu des cliniciens sensibles à ce type de questions mais nombre d'entre nous, face à ce type de plaintes à propos des produits qu'ils prescrivent, ont une tendance quasi systématique à augmenter la dose, à associer un antidote pour contrer les effets indésirables plutôt qu'à écouter avec attention le contenu de la plainte.

Nous endossons une énorme responsabilité en agissant de la sorte et, de plus, nous négligeons le recours potentiel aux compétences d'autres intervenants en santé mentale facilement accessibles pour nos patients.

Informer correctement le patient sur la nature du composé, ses bénéfices potentiels, ses limites, ses effets indésirables et les alternatives disponibles a, à tout le moins, le mérite d'écarter toute critique légale. De plus, cette approche offre le bénéfice potentiel d'encourager les personnes qui prennent des médicaments psychiatriques à s'engager dans la gestion de leur propre santé mentale là où, la plupart du temps, elles ne peuvent que la subir.

LA VARIABILITÉ INTERINDIVIDUELLE DE LA RÉPONSE AUX MÉDICAMENTS

Cette variabilité implique que ce qui soigne une personne peut en empoisonner une autre. Ma première prise de conscience de ce phénomène est venue d'un simple exercice pratique réalisé, il y a 30 ans, à la Faculté de Médecine. Dix d'entre nous ont reçu un bêtabloquant censé ralentir leur rythme cardiaque. C'est ce qui s'est effectivement passé pour neuf d'entre nous mais chez le dixième, on observa curieusement une augmentation de ce rythme. Il était donc, d'un point de vue métabolique, constitué de façon différente de nous.

Quelques années plus tard, la même leçon put être tirée d'une étude lors de laquelle de la clonidine fut donnée à quelques collègues. Ce produit diminue habituellement la concentration de noradrénaline (norépinéphrine) dans le sang, ce qui fut bien l'effet principal obtenu, mais chez 20 % des individus testés, on observa au contraire une augmentation de ce taux.

Dans le système nerveux central, il existe une multiplicité de récepteurs sur lesquels les produits peuvent agir et ceux-ci se retrouvent dans des proportions fort différentes chez chacun d'entre nous. Dès lors, la probabilité d'obtenir une réponse uniforme suite à l'administration d'un produit est plutôt faible. La logique serait au contraire de s'attendre à une variété de réponses. Or, dans la pratique, les prescripteurs ont tendance à agir comme si la réponse univoque était la norme. Et l'on voit que, dans certains cas, cette inflexibilité peut être fatale. Quand il est question de problèmes psychologiques, nous avons comme échappatoire la possibilité d'attribuer les comportements non souhaités de nos patients (comme le fait de se donner la mort parce qu'un médicament aggrave leur état) à une névrose ou à une forme d'irrationalité qui serait justement la raison pour laquelle le traitement avait été prescrit au départ. Cette esquive facile qui consiste à blâmer le patient est précisément celle que nous devrions cesser d'adopter.

LA PSYCHOPHARMACOLOGIE

Ceux qui prennent des médicaments psychiatriques sont potentiellement impliqués à chaque fois dans une expérimentation scientifique. Parce qu'ils envisagent les médicaments psychiatriques comme n'importe quel autre groupe de médicaments, la plupart des livres de références jettent le voile sur le drame scientifique qui se joue là.

À la fin du XIXe siècle, quand les premiers agents psychoactifs furent disponibles, Émile Kraepelin inventa un mot pour désigner l'étude des effets de ces produits sur le fonctionnement psychologique : la « pharmacopsychologie ». Le vocable utilisé actuellement est la « psychopharmacologie ». La différence entre ces deux termes indique un déplacement majeur, lors des 100 dernières années, dans notre façon de penser. Une tendance qui devrait dans une certaine mesure être renversée pour restaurer un équilibre dans cette discipline.

La psychopharmacologie aujourd'hui est une science qui s'intéresse à la découverte des récepteurs sur lesquels se fixent les substances, aux taux qu'ils atteignent

dans le cerveau et aux bénéfices que ces produits apportent aux services hospitaliers ou aux médecins généralistes en termes de réduction des comportements perturbants dus à des problèmes psychologiques ou en termes de diminution du nombre de personnes présentant des problèmes de santé mentale.

La pharmacopsychologie, telle que conçue par Kraepelin, était, au contraire, une discipline qui ne devait se préoccuper que de l'exploration de la transformation de la psyché par l'utilisation de produits psychoactifs.

Toute prise d'agents de ce type, qu'il s'agisse de thé ou de café, d'alcool ou de barbituriques, pouvait potentiellement, selon Kraepelin, révéler quelque chose sur la façon dont fonctionnent les opérations psychologiques ou sur la façon dont sont agencées les différentes parties constitutives de la psyché.

Ceci constitue toujours actuellement un projet scientifique légitime. Il a été interrompu, ces 50 dernières années, en grande partie à cause de notre difficulté à accorder de la valeur aux témoignages des personnes qui prennent les médicaments que nous prescrivons. Cette méfiance a été engendrée, d'une part, par les théories cognitivistes en psychologie qui ignorent en général ce que l'on appelle les « événements mentaux ». Une attitude en miroir se retrouve chez les psychanalystes qui n'interpréteraient la plainte du patient qu'en termes de transfert ou de conflit intrapsychique.

Enfin, cette situation a aussi été renforcée par les psychopharmacologues eux-mêmes qui, en tentant de percer les mystères des mécanismes d'action des composés psychoactifs et du fonctionnement du cerveau, ont peu prêté attention aux déclarations de ceux qui prenaient ces médicaments et se sont plutôt intéressés à la façon dont ces produits permettaient de sonder des états physiologiques.

Cependant, même un programme de recherches biologiquement réductionniste pourrait bénéficier significativement du fait de prêter plus d'attention aux déclarations des patients. Par exemple, je pense qu'il n'y aurait jamais eu d'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie si on avait pris en compte les déclarations des personnes qui prennent des neuroleptiques (voir le chapitre 3). La re-création d'une science de la pharmacopsychologie paraît essentielle aujourd'hui, au vu de tout ce que nous venons de décrire. Une telle science se ferait avec l'aide de ceux qui prennent ces médicaments pour déterminer les modifications qu'ils ressentent et, partant de ces expériences, tenterait de comprendre comment fonctionne l'esprit.

CHAPITRE

2

Les antipsychotiques

- **Introduction** 6
- **L'histoire des antipsychotiques** 9
- **Les antipsychotiques sont-ils antischizophréniques ?** 10
- **Comment fonctionnent les antipsychotiques ?** 11
  - La dopamine 12
  - La sérotonine 12
- **Le «*who cares*» *feeling* ou sensation de détachement** 13
- **Les antipsychotiques et les symptômes positifs de la schizophrénie** 14
- **Les antipsychotiques et les symptômes négatifs de la schizophrénie** 15
- **La clozapine et les antipsychotiques de seconde génération** 16
  - De la biomythologie 17
- **La posologie des antipsychotiques** 18
  - La posologie des antipsychotiques de première génération 19
  - La posologie des antipsychotiques de seconde génération 20
  - L'équivalence de doses 20
- **La thérapie flexible** 21
- **Combien de temps le traitement doit-il être maintenu ?** 22
- **Les antipsychotiques «dépôts»** 23
- **Les antiémétiques** 24
- **Les antipsychotiques et la psychothérapie** 24
- **Les principales interactions médicamenteuses ou toxiques** 25
  - L'alcool 25
  - Le lithium 25
  - Les barbituriques et les benzodiazépines 25
  - Les analgésiques et les contraceptifs oraux 26
  - Les antidépresseurs et les antihistaminiques 26
- **Les situations particulières** 26
  - La grossesse 26
  - L'allaitement 26
  - La conduite d'un véhicule 26
  - Autres 27
  - La mortalité et les personnes âgées 27

INTRODUCTION

Dans ce chapitre, nous considérerons trois catégories majeures de pathologies psychiatriques traditionnellement décrites : la schizophrénie, la psychose maniacodépressive et un troisième groupe de désordres parmi lesquels on retrouve les désordres paranoïdes ou hallucinatoires, les psychoses aiguës et transitoires ou atypiques. Toute tentative d'affiner ces diagnostics n'ajouterait que de la confusion. Le diagnostic de

schizophrénie est, en effet, souvent posé devant n'importe quel état psychiatrique grave. Et en pratique, divers troubles aigus sont traités par des substances qui sont habituellement utilisées pour la gestion de la schizophrénie [1].

Le concept de schizophrénie pourrait bien, dans le futur, être scindé en diverses entités grâce aux développements en pharmacogénétique et en neuro-imagerie. Mais le rythme de ce changement sera lent en comparaison avec les actuelles transformations de nombreux diagnostics de schizophrénie en celui de trouble bipolaire induites par le marketing des firmes pharmaceutiques qui produisent des stabilisateurs de l'humeur aux États-Unis. Quoi qu'il en soit, le traitement de ces états pathologiques reste le même.

Durant les 60 dernières années, la prise en charge des psychoses était largement basée sur un groupe de médicaments appelés dans un premier temps « neuroleptiques », puis « antipsychotiques », auxquels on a supposé une action thérapeutique en quelque sorte spécifique sur la schizophrénie. La chlorpromazine et l'halopéridol font partie des neuroleptiques de la première génération. Actuellement, ce sont la clozapine et une série de neuroleptiques dits « atypiques » qui sont le plus communément prescrits. Les antipsychotiques ont aussi été appelés « tranquillisants majeurs », bien qu'ils soient très différents des « tranquillisants mineurs » tels que le diazépam ou le lorazépam.

Le tableau 2.1 établit la liste des médicaments antipsychotiques de première et de seconde génération.

Ces médicaments sont aussi utilisés dans des indications telles que la manie, les troubles obsessionnels compulsifs ainsi que dans une variété d'états anxieux sévères, et même en tant qu'hypnotiques. Dès lors, il sera aussi fait référence à l'usage de ces médicaments dans les chapitres concernant la prise en charge des troubles affectifs et de l'anxiété. Il y a, de plus, une place pour l'utilisation des benzodiazépines et des psychostimulants dans la gestion de la schizophrénie ou d'autres épisodes psychotiques sévères qui sera décrite plus loin.

Un aspect de ces traitements, à savoir la question de leurs bénéfices directs réels, mérite d'être considéré. En effet, il y a eu d'importantes controverses sur la question de savoir si les antipsychotiques ont permis de sortir les malades mentaux des hôpitaux psychiatriques ou si ce processus était déjà en cours avant leur introduction. Ce débat reste ouvert. De nombreuses personnes ont eu et ont encore une qualité de vie nettement améliorée par ces médicaments, mais on pourrait aussi expliquer ces effets positifs par le simple fait qu'ils existent et que cela en soi donne un sentiment de confiance et le courage de prendre des risques. L'existence de ce groupe de médicaments a fourni un filet de sécurité qui a permis de reprendre le dialogue avec certains patients ou de leur permettre de rentrer chez eux alors qu'ils seraient précédemment restés à végéter dans des salles de psychiatrie. La plupart du temps, il est impossible de faire la distinction entre les contributions apportées par les médicaments d'une part et par les interactions avec l'équipe soignante ou le retour à la maison d'autre part. Les médicaments ne sont jamais donnés isolément et le discours qui accompagne l'administration d'un médicament ainsi que le contexte dans lequel celui-ci est administré peuvent avoir une importance déterminante [1].

Tableau 2.1 Les antipsychotiques

DCI	NOM DE SPÉCIALITÉ		
	FRANCE	BELGIQUE/SUISSE	CANADA/ÉTATS-UNIS
Première génération			
Chlorpromazine	Largactil®	(Largactil®)/Chlorazin®	Chlorpromazine®/Thorazine®, Promapar®, Sonazine®
Brompéridol	–	Impromen®/–	–/–
Flupentixol	Fluanxol®	Fluanxol®/Fluanxol®	Fluanxol®/–
Fluphénazine	Moditen®	(Moditen®)/–	Modecate®/Permitil®, Prolixin®
Zuclopenthixol	Clopixol®	Clopixol®/Clopixol®	Clopixol®/–
Perphénazine	–	(Trilafon®)/Trilafon®	Levazine®/Trilafon®
Pipotiazine	Piportil®	–/–	Piportil®/–
Trifluopérazine	(Psyquil®)	(Siquil®)/(Psiquil®)	Terfluzine®/Stelazine®
Propériciazine	Neuleptil®	(Neuleptil®)/(Neuleptil®)	–/Neulactil®
Sulpiride	Dogmatil®, Ayglonyl®	Dogmatil®/Dogmatil®	–/–
Halopéridol	Haldol®, Vesadol®	Haldol®/Haldol®	Halopéridol®/Haldol®
Tétrabénazine	Xenazine®	–/(Xenazine®)	Nitoman®/Xenazine®
Molindone			–/Moban®, Lidone®
Seconde génération			
Amisulpride	Solian®	Solian®/Solian®	–/–
Aripiprazole	Abilify®	Abilify®/Abilify®	–/Abilify®
Clozapine	Leponex®	Leponex®/Leponex®, Clopin®	–/Clozaril®
Olanzapine	Zyprexa® (Olansek®)	Zyprexa®/Zyprexa®	Zyprexa®/Zyprexa®
Palipéridone	Invega®	Invega®	Invega®/Invega®
Quétiapine	–	Seroquel®/Seroquel® ou Seroquel XR®	Seroquel®/ Seroquel®
Rispéridone	Risperdal® Belivon® Medirone®	Risperdal®/Risperdal®	Risperdal®/ Risperdal®
Ziprasidone	–	–	Zeldox®/Geodon® Zeldox®
Tiapride	Tiapridal®	Tiapridal®/Tiapridal®	–/–
Sertindole	Serdolect®	Serdolect®/Serdolect®	–/(Serlect®)

DCI : dénomination commune internationale. ( ) = retiré du marché

Un exemple tiré d'une technique de psychothérapie peut illustrer ce qui vient d'être dit. Dans les années 1960 et 1970, les programmes de « *token economy* » (thérapie comportementale basée sur le conditionnement opérant) étaient à la mode dans de nombreux hôpitaux psychiatriques. Un système était mis en place par lequel les patients recevaient en récompense de leurs « bons » comportements des jetons avec lesquels ils pouvaient ensuite s'acheter des cigarettes ou d'autres biens de consommation pour

améliorer le quotidien. Cette technique semblait donner des résultats intéressants. Mais fonctionnait-elle par le biais des principes des théories de l'apprentissage qui sous-tendaient ces projets ? Parce qu'elle obligeait les patients et l'équipe soignante à passer plus de temps à se parler ? Ou encore parce que cela donnait aux patients plus de contrôle sur leur vie dans des salles de psychiatrie habituellement sévèrement réglementées ? Actuellement, les approches cognitives des délires et des hallucinations suscitent un grand intérêt. Mais leurs résultats positifs s'expliquent-ils par le développement de ces nouvelles approches théoriques ou par le simple fait que nous espérons obtenir ces succès et sommes dès lors encouragés à passer plus de temps avec nos patients ?

L'HISTOIRE DES ANTIPSYCHOTIQUES

La chlorpromazine, le premier des antipsychotiques, fut découverte en 1952. Son utilisation pour les troubles mentaux a ensuite mené à la synthèse des antidépresseurs, des anxiolytiques et de la plupart des médicaments actuellement utilisés pour les problèmes nerveux. Malgré l'énorme impact qu'elle a eu sur nos vies, aucun prix Nobel n'a été décerné pour cette découverte. Une controverse acharnée subsiste toujours sur la question de savoir qui en est réellement l'auteur. L'issue de celle-ci a une importance dans un autre débat relatif à l'effet que ces médicaments produisent réellement [1].

La chlorpromazine a été synthétisée en 1950 dans le but de produire une histamine avec une action centrale sur le système nerveux. Lors de son utilisation en association avec d'autres drogues dans un cocktail anesthésique en 1952, Henri Laborit, chirurgien, décrivit une transformation surprenante chez les sujets ayant reçu cette médication. Ceux-ci n'étaient pas sous sédation comme avec les produits anesthésiants, mais semblaient plutôt devenus indifférents à ce qui se passait autour d'eux. Cet effet était visible dans les minutes qui suivaient l'administration et nettement présent même chez des sujets « normaux ».

En 1952, Jean Delay et Pierre Deniker rapportèrent que la chlorpromazine avait un effet bénéfique pour le contrôle des états maniaques et l'agitation psychotique. Aucune hypothèse ne fut formulée à ce moment-là suggérant une quelconque action spécifique de la chlorpromazine sur la schizophrénie. Au contraire, au milieu des années 1950, elle était présentée comme ayant des effets bénéfiques pour à peu près toutes les pathologies mentales à l'exception de la schizophrénie chronique. Ce nouveau médicament était aussi utile pour traiter les nausées, les vomissements ou le prurit (de là le nom de spécialité Largactil® : « large action »).

La ligne de front entre les deux parties revendiquant cette découverte place Laborit d'un côté et Delay et Deniker de l'autre. Prendre position dans cette controverse va dépendre du fait que vous considériez les antipsychotiques comme ayant un effet général « anti-agitation » chez n'importe quelle personne prenant ce médicament, qu'elle ait ou non un problème psychologique, ou comme ayant d'une certaine façon un effet curatif sur la psychose. Cette deuxième option est à la base de l'hypothèse dopaminergique concernant l'étiologie de la schizophrénie. Ce groupe de médicaments fut appelé par Delay « neuroleptiques », terme qui signifie littéralement « qui calment les nerfs ».

Après quelques années d'utilisation, il est devenu clair que ce nouveau groupe de médicaments produisait des effets indésirables extrapyramidaux, et notamment un syndrome parkinsonien. Lors de l'arrivée de nouveaux composés, on a cru mettre en évidence que seuls ceux qui produisaient des effets extrapyramidaux avaient des effets bénéfiques sur les états psychotiques. En conséquence, durant 30 ans, très peu d'efforts furent investis dans la recherche d'antipsychotiques qui n'auraient pas d'effets extrapyramidaux. Ce fut seulement avec la découverte de la clozapine, médicament quasi dénué de tels effets, que cette conception se mit à changer et que furent développés les antipsychotiques atypiques, comme on les appelle maintenant.

LES ANTIPSYCHOTIQUES SONT-ILS ANTISCHIZOPHRÉNIQUES ?

L'argument qui soutient l'hypothèse que les antipsychotiques sont antischizophréniques provient d'une série d'études qui ont montré que les sujets qui en prenaient avaient moins de chances d'être réadmis après leur sortie de l'hôpital que ceux qui n'en prenaient pas [2]. Ce raisonnement a été renforcé par l'élaboration de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie. Celle-ci postule que puisque tous les antipsychotiques bloquent le système dopaminergique dans le cerveau et ont des effets bénéfiques dans la schizophrénie, cela démontre en retour qu'il y a quelque chose qui dysfonctionne dans le système dopaminergique des cerveaux des personnes atteintes de schizophrénie.

Un grand nombre de recherches d'envergure ont alors été entreprises pour apporter la preuve de cette théorie et développer de nouveaux médicaments actifs sur ce système. Dans ce contexte, les chercheurs avaient incontestablement intérêt à croire que les antipsychotiques étaient antischizophréniques. Et étant donné cette acceptation générale du fait que des anomalies « bien connues » du système dopaminergique sont en cause dans la schizophrénie, des médicaments agissant sur ce système étaient forcément antischizophréniques.

Pour ceux qui ont adhéré à l'idée que les antipsychotiques restaurent le dysfonctionnement cérébral central de la schizophrénie, la réponse habituelle face à des patients dont l'état ne s'améliore pas est d'augmenter les doses de médicaments. Le fait pour une personne de ne pas prendre ses médicaments est alors considéré comme une erreur grave. De plus, pour certains cliniciens, prêter attention à ce que ceux qui prennent ces médicaments ont à dire sur les bénéfices qu'ils en tirent est sans intérêt. Après tout, ces médicaments soignent une maladie dont une des manifestations principales serait une supposée absence de jugement.

Le parti pris dans ce chapitre est que les antipsychotiques ne sont pas spécifiquement antischizophréniques. Dans la pratique quotidienne, de nombreux patients agités se verront prescrire un antipsychotique quelle que soit la problématique sous-jacente.

Qu'une personne soit atteinte de schizophrénie ou non, il est essentiel de prêter attention à ce qu'elle dit sur le médicament qu'elle prend, sur le fait qu'il lui convienne ou pas.

De nombreuses études prouvent que les patients qui utilisent ces médicaments « intelligemment », c'est-à-dire ceux qui les prennent quand ils se sentent « glisser »,

et les arrêtent quand ils se sentent à nouveau mieux, ne sont pas plus souvent réadmis à l'hôpital que ceux qui sont sous traitement continu [3]. Malheureusement, les antipsychotiques peuvent entraîner de la dépendance et donc des problèmes lors de l'arrêt, même chez des patients qui ne sont pas atteints de pathologies chroniques. Ce phénomène peut compliquer la gestion du traitement et notamment les interruptions.

Divers arguments plaident en faveur de l'idée que les antipsychotiques calment l'agitation et ne guérissent pas la schizophrénie. Premièrement, si les antipsychotiques aident les patients à sortir de l'hôpital, ils ne soignent manifestement pas cliniquement la schizophrénie. Deuxièmement, les recherches en imagerie cérébrale n'ont révélé aucune anomalie dans le système dopaminergique du cerveau des patients atteints de schizophrénie [4]. Et finalement, les personnes qui prennent ces médicaments décrivent des effets anti-agitation plutôt qu'une impression de guérison.

Qu'en est-il du constat que ces médicaments agissent sur le système dopaminergique ? Le fait que ces médicaments soient utiles et qu'ils agissent via le système dopaminergique ne prouve pas que ces deux éléments soient liés. Quel que soit ce qui est défaillant dans la schizophrénie, le système dopaminergique pourrait ne pas être mis en cause. Une analogie évidente est l'utilisation de l'aspirine dans l'arthrite rhumatoïde. L'aspirine fonctionne via le système des prostaglandines, toutefois le fait que l'aspirine améliore (mais ne guérit pas) les symptômes de l'arthrite rhumatoïde ne permet pas d'affirmer que l'étiologie de cette pathologie repose sur une défaillance du système des prostaglandines. Dans le cas des antipsychotiques, se pose la question de savoir ce qu'ils ont comme action qui serait comparable à l'effet anti-inflammatoire de l'aspirine, et une des réponses, comme nous allons le voir plus loin, est qu'ils « tranquillisent ».

COMMENT FONCTIONNENT LES ANTIPSYCHOTIQUES ?

Pendant les années 1960, il a été démontré que les cellules du cerveau fonctionnent en libérant des neurotransmetteurs. Nous connaissons maintenant plus de 100 neurotransmetteurs différents qui agissent en se liant à des récepteurs protéiniques sur des cellules cibles. La plupart des médicaments qui agissent sur le cerveau le font en se fixant à ces récepteurs soit en bloquant, soit en stimulant l'action des neurotransmetteurs qui s'y lient naturellement.

La plupart des neurotransmetteurs ont au moins six ou sept récepteurs différents auxquels ils peuvent se lier. Habituellement, les médicaments, eux, vont se fixer à un ou deux de ces récepteurs, mais pas à tous, de telle façon que seule une partie des actions d'un neurotransmetteur sera stimulée ou bloquée. Cependant, ils vont également agir sur des récepteurs appartenant à d'autres systèmes de neurotransmetteurs. Donc, même si les antipsychotiques ont principalement une action sur le système dopaminergique, ils agissent également sur les systèmes de la noradrénaline, de la sérotonine, de l'acétylcholine et d'autres. Ce sont donc des « composés cocktails » plutôt que des « projectiles magiques » (« *magic bullets* ») qui viseraient une cible précise.

La dopamine

La dopamine a été découverte par Arvid Carlson à la fin des années 1950. Il a ensuite été démontré que la maladie de Parkinson est causée par une perte des neurones à dopamine et que cette maladie peut être traitée avec un précurseur de la dopamine, la L-dopa, ou avec des agonistes de la dopamine. Les antipsychotiques se lient tous aux récepteurs à dopamine D_2 et les bloquent. Ce sont des antagonistes D_2.

Que provoque le blocage des récepteurs D_2? À très petites doses, cela va réduire les comportements stéréotypés. C'est sur cette base que ces médicaments sont utilisés dans le syndrome de Gilles de la Tourette ou dans la chorée de Huntington pour calmer des symptômes tels que des vocalisations ou des mouvements stéréotypés qui interfèrent avec le débit de parole et le comportement normal. Les individus souffrant d'une psychose manifestent des pensées ou des actions répétitives qui semblent stéréotypées et, en effet, l'agitation peut, jusqu'à un certain point, tous nous faire agir de cette manière.

Bloquer le système dopaminergique provoque également un sentiment d'indifférence, une sensation d'être blindé contre le stress, un sentiment de détachement *(« who cares » feeling)* dont beaucoup de gens apprécient l'utilité. C'est pour cette raison que les antipsychotiques ont aussi été appelés des « tranquillisants majeurs ». Cependant, la tranquillisation qu'ils procurent n'est pas comparable à la vague de relaxation induite par le lorazépam, le diazépam ou l'alcool. Subjectivement, l'expérience est de ne pas se sentir agité ou concerné plutôt que de se sentir relaxé. Vu de l'extérieur, cela ressemble davantage à une immobilisation ou à une absence de réaction qu'à un apaisement ou à une sédation. C'est ce type d'effet chez quelqu'un qui reste par ailleurs éveillé qui a donné le terme « tranquillisant ».

La sérotonine

En plus de se lier aux récepteurs D_2, à peu près tous les antipsychotiques agissent sur le système sérotoninergique en se fixant, en particulier, aux récepteurs S_2 (voir le chapitre 11). On sait que le LSD et les autres hallucinogènes agissent via les récepteurs S_2 et que la chlorpromazine bloque l'effet du LSD. Mais l'idée qu'il existe un effet « neuroleptique » et l'hypothèse dopaminergique étaient devenues tellement prédominantes que, durant des années, les firmes pharmaceutiques ont essayé de produire des substances qui se fixaient exclusivement aux récepteurs dopaminergiques. Les produits de ce type les plus purs – le sulpiride, le rémoxipride et l'amisulpiride – semblent être de bons antipsychotiques, quoique peu puissants. Malgré leur action sélective sur la dopamine, ces médicaments ont, étonnamment, moins d'effets indésirables extrapyramidaux.

À la fin des années 1980, la clozapine, un médicament introduit pour la première fois en 1958, fut redécouverte. De là provient la prise de conscience du fait qu'un médicament pouvait être antipsychotique sans provoquer de syndrome extrapyramidal et sans se lier fortement aux récepteurs D_2. Alors que le développement du rémoxipride avait eu pour point de départ la tendance à développer des substances avec une spécificité croissante pour un seul récepteur, la clozapine apparaissait comme un retour en arrière ; c'était un produit « impur » qui se liait à de nombreux

récepteurs différents. Le fait qu'elle se fixait aux récepteurs S_2 était particulièrement frappant. De nombreuses firmes se sont mises à rechercher des substances qui se fixent aux récepteurs D_2 et aux récepteurs S_2, espérant trouver une nouvelle clozapine. Les antagonistes S_2 bloquent l'effet hallucinogène du LSD. Ils peuvent aussi être anxiolytiques et améliorer le sommeil mais, utilisés seuls, ils n'ont pas d'intérêt dans la gestion de la psychose.

Actuellement, il n'est plus si évident que la bonne façon de trouver un antipsychotique plus efficient soit de chercher le bon récepteur auquel il doit se lier. Une autre alternative est de revenir à une ancienne hypothèse concernant la psychose. Cette pathologie pourrait résulter d'une défaillance d'un filtre qui laisserait la psyché être bombardée par trop de stimulations. D'où l'intérêt des médicaments « impurs » qui agiraient sur davantage de composantes du filtre que les substances plus sélectives.

Nous disposons d'un spectre d'antipsychotiques qui s'étend des médicaments non sélectifs sédatifs, tels que la clozapine, d'un côté, à des agents sélectifs non sédatifs, tels que l'amisulpiride, de l'autre. Une possibilité complémentaire est que certains d'entre nous répondraient mieux aux substances situées à une extrémité du spectre, tandis que d'autres iraient mieux avec celles de l'autre extrémité. En d'autres mots, il n'y aurait pas de médicament meilleur qu'un autre, mais simplement celui qui convient le mieux à une personne en particulier.

LE « *WHO CARES* » *FEELING* OU SENSATION DE DÉTACHEMENT

Durant les années 1950, bien avant que ne prenne forme l'idée que les antipsychotiques seraient antischizophréniques, il y a eu différentes tentatives de décrire les effets de ces médicaments, l'état d'esprit qu'ils génèrent.

En général, la conclusion était qu'ils produisaient une sensation de détachement, un état d'indifférence vis-à-vis de ce qui auparavant était contrariant.

Quand ces médicaments agissent correctement, ceux qui les prennent décrivent aussi des effets bénéfiques sur leur capacité de faire le point, de se concentrer sur leurs affaires. Les sujets se sentent plus alertes mentalement, n'ont plus le sentiment de vivre dans un rêve éveillé et sont moins distraits par des dialogues internes, des pensées étranges ou des images intrusives. Les voix, les pensées ou les obsessions sont décrites comme étant toujours présentes, mais à l'arrière-plan. D'une certaine façon, une partie de l'esprit de la personne serait libérée pour faire de la place à d'autres pensées.

Cependant, pendant les 20 dernières années, en raison de la croyance que les antipsychotiques étaient antischizophréniques, l'intérêt pour ces médicaments s'est concentré presque exclusivement sur le fait qu'ils semblaient permettre aux gens de quitter l'hôpital. Il y a eu en fin de compte très peu de questionnement sur ces changements qui leur permettent de rentrer chez eux. En conséquence, malgré 60 ans d'utilisation, il reste difficile de qualifier ces effets bénéfiques des antipsychotiques. Nous n'avons malheureusement pas pris l'habitude de préciser ce que nous attendons d'un antipsychotique et nous ne demandons pas à nos patients si le traitement agit tel qu'il est supposé le faire ou pas.

Cette façon de travailler n'est sans doute pas la bonne. Réduire la tension psychique va améliorer certaines personnes, mais pas d'autres. Actuellement, quand une personne ne répond pas suffisamment à sa médication, l'attitude courante sera automatiquement d'augmenter la posologie du médicament, alors qu'aucun bénéfice supplémentaire ne peut être attendu si la drogue produisait déjà un effet de soulagement de la tension. Dans un cas comme celui-là, il serait peut-être plus opportun de faire autre chose, de réfléchir à des interventions psychosociales ou de donner un médicament complémentaire d'une autre classe, par exemple un antidépresseur.

N'importe quel individu prenant un antipsychotique sera affecté par celui-ci, qu'il soit atteint ou non d'une pathologie mentale quelconque. En cela, ces produits s'apparentent à des substances telles que le thé, le café, la nicotine ou l'alcool. C'est-à-dire qu'ils agissent en quelques minutes avec un effet durant, en général, de 4 à 6 h, raison pour laquelle ils sont souvent donnés en plusieurs prises quotidiennes.

L'augmentation de la dose d'antipsychotiques donne une plus grande sensation d'indifférence jusqu'à un certain point, de la même manière qu'une plus grande quantité de café produit un effet stimulant plus intense jusqu'à une certaine dose. Au-delà de ce point démarrent les effets extrapyramidaux, et augmenter les doses d'antipsychotiques peut vous faire vous sentir mal, tout comme une trop grande quantité de café. Comme le thé, le café ou l'aspirine, les antipsychotiques ne soignent pas une maladie, mis à part les bouffées délirantes qu'ils font disparaître efficacement. Mais de la même façon que l'aspirine peut se montrer utile dans différentes situations telles que les maux de tête, la fièvre ou l'arthrite, les antipsychotiques, s'ils sont utilisés correctement, peuvent être bénéfiques pour traiter différents problèmes nerveux ou non nerveux tels que les vomissements, le prurit ou la toux.

LES ANTIPSYCHOTIQUES ET LES SYMPTÔMES POSITIFS DE LA SCHIZOPHRÉNIE

Les antipsychotiques sont la plupart du temps prescrits à des personnes qui ont des hallucinations ou qui ont ce que d'autres considèrent comme des croyances irréalistes (délire). Ces symptômes sont habituellement appelés les « symptômes positifs » de la schizophrénie, par contraste avec les états de retrait social et d'apathie qui sont appelés « symptômes négatifs ». Aux yeux d'un observateur extérieur, les voix et les délires paraissent diminuer leur emprise et la personne semble plus à même de les contrôler après plusieurs jours ou semaines sous médication. Cet effet de résolution des symptômes a pu donner l'impression que les antipsychotiques sont antischizophréniques. Dans la majorité des cas, cependant, si on interroge les patients avec attention, on s'aperçoit que les hallucinations et les délires n'ont pas entièrement disparu. Sous antipsychotiques, les voix et les idées étranges sont toujours présentes, mais les patients s'en inquiètent moins.

Quand il est question de contrôler les hallucinations auditives et le délire, un certain nombre de points devraient venir à l'esprit. Tout d'abord, ceux que l'on appelle les gens normaux entendent des voix et ont parfois des croyances fort étranges. Le fait que les voix doivent disparaître et que les croyances bizarres doivent être corrigées est loin d'être une évidence. Ce qui importe, c'est de savoir à quel point la

personne souffre de ces phénomènes et à partir de quand ils sont envahissants pour la vie de l'entourage. Certaines personnes isolées, par exemple, peuvent être rassurées par les échanges qu'elles ont avec leurs voix.

Par ailleurs, il existe maintenant une variété d'interventions psychosociales qui permettent de contrôler ce type de symptômes [5,6]. Ces techniques sont, en général, considérées comme un adjuvant mais pas comme une alternative aux traitements médicamenteux. Il existe une catégorie de patients dont les voix ne seront pas atténuées malgré un traitement médicamenteux impressionnant. Ce sont celles dont les voix trouvent leur origine dans un antécédent d'abus ou de trauma. Dans ce type de cas, s'abstenir de toute médication est essentiel.

LES ANTIPSYCHOTIQUES ET LES SYMPTÔMES NÉGATIFS DE LA SCHIZOPHRÉNIE

L'argument de vente utilisé pour les antipsychotiques de seconde génération est qu'ils seraient plus actifs sur les symptômes négatifs de la schizophrénie que ceux de la première génération. Ces symptômes négatifs sont l'apathie, le retrait social, la pauvreté des idées et du discours ainsi que le manque d'initiative.

Mais en réalité, il n'y a jamais eu dans le profil des récepteurs visés par ces médicaments de seconde génération quoi que ce soit pour soutenir de telles affirmations. Ces nouvelles substances ont, du point de vue de leurs récepteurs, un profil très proche de la chlorpromazine et, historiquement, celle-ci a été clairement décrite comme pouvant sortir les gens de leur état psychotique et améliorer leurs symptômes négatifs. Cela leur permettait de parler comme ils n'avaient pas pu le faire auparavant et d'être plus actifs. Les premiers résultats obtenus à partir de recherches effectuées avec la chlorpromazine suggéraient qu'elle était même plus efficace sur ces aspects-là que sur les symptômes positifs de la psychose. Il est maintenant démontré, suite à des essais cliniques plus récents, que les anciens médicaments sont aussi performants que les nouveaux en termes d'amélioration de l'état du patient et ont un meilleur profil d'effets indésirables [7,8].

Malgré cela, l'expérience communément rapportée par les travailleurs en santé mentale et par les patients, lors du changement de médication des anciens vers les nouveaux antipsychotiques à la fin des années 1990, était que ces derniers amélioraient leur qualité de vie, les « remotivaient » et engendraient une meilleure observance par rapport aux anciennes substances. Comment expliquer cette antinomie entre les résultats des essais cliniques et les constatations cliniques ? La réponse à cette question repose certainement sur le fait que, cliniquement, les patients sont passés, durant les années 1990, des anciens médicaments pris à doses toxiques à de nouvelles substances prescrites cette fois à des doses appropriées. Les améliorations sont bien réelles, mais n'ont rien à voir avec le fait que les nouveaux médicaments seraient meilleurs que les anciens. Les anciennes substances à doses plus faibles auraient apporté des bénéfices similaires. L'autre constat que nous pouvons en tirer est que ce type de médicaments à trop fortes doses peut en grande partie être responsable des tableaux négatifs de la schizophrénie comprenant de la démotivation, de l'agitation et du syndrome de sevrage (voir le chapitre 3).

LA CLOZAPINE ET LES ANTIPSYCHOTIQUES DE SECONDE GÉNÉRATION

La clozapine fut introduite sur le marché aux États-Unis et en Grande-Bretagne à la fin des années 1980 avec la prétention de représenter une avancée majeure dans le domaine de la schizophrénie. Son coût, à ce moment-là, était 20 à 40 fois plus élevé que celui des anciens antipsychotiques.

La clozapine n'était cependant pas une nouvelle substance [1]. Les essais cliniques réalisés en Europe durant les années 1960 et plus tard en Chine avaient déjà montré qu'elle était au moins aussi efficace mais ne présentait pas de meilleurs résultats que les anciens antipsychotiques. Lors des premières utilisations de la clozapine, un certain nombre de problèmes se posèrent, dont le risque plus fréquent d'hyperthermie maligne fatale (ou syndrome neuroleptique malin). La clozapine fut également responsable de troubles métaboliques, notamment de diabète et de problèmes cardiaques. Ces problèmes ont amené certains des médecins réalisant les premiers essais cliniques à recommander qu'elle soit abandonnée. Finalement, l'apparition de cas d'agranulocytose – une perte de globules blancs pouvant être fatale – amena son retrait du marché.

La clozapine se différenciait des autres antipsychotiques de deux manières frappantes. La première est qu'elle ne provoquait pas les habituels problèmes extrapyramidaux, raison pour laquelle elle fut qualifiée de neuroleptique ou d'antipsychotique « atypique ». La seconde est qu'elle ne causait pas de dyskinésies tardives et pouvait même au contraire les améliorer, ce qui lui valut un regain d'intérêt. En effet, du milieu des années 1970 au début des années 1990, les dyskinésies tardives étaient le problème majeur lié à l'utilisation des antipsychotiques (voir le chapitre 3). Néanmoins, la clozapine ne fut réintroduite que pour le traitement des psychoses résistantes, pas pour celui des dyskinésies tardives.

La clozapine, en effet, revint sur le devant de la scène suite à des essais cliniques démontrant qu'à peu près 30 % des personnes qui ne répondaient pas aux anciens antipsychotiques connaissaient une certaine amélioration sous clozapine. Une des hypothèses est que la clozapine agit plus puissamment sur certains autres systèmes cérébraux que les antipsychotiques traditionnels en produisant un « filtrage » plus efficace ou en ajoutant un effet antidépresseur.

Une autre explication de ce bénéfice pourrait être que la clozapine se lie moins efficacement aux récepteurs à dopamine que les autres antipsychotiques et, dès lors, serait moins susceptible de produire un effet d'« intoxication » via les récepteurs D_2. Notons que dans les essais cliniques qui ont mené à sa réintroduction, la clozapine était comparée à des doses toxiques d'anciens antipsychotiques. Si la mauvaise réponse de certaines personnes aux antipsychotiques conventionnels pouvait être attribuée au développement d'effets indésirables tels que l'akathisie (voir le chapitre 3), on pouvait alors s'attendre à ce que ces patients plus sensibles soient améliorés une fois que l'« empoisonnement » cessait. Quoi qu'il en soit, la clozapine aide clairement certaines personnes, là où d'autres antipsychotiques échouent. Malgré cela, il n'est pas surprenant, étant donné le climat ambiant, que ni les patients, ni les cliniciens ne soient capables d'expliquer clairement ce que fait la clozapine exactement pour que cela aille mieux.

Suite à la réapparition de la clozapine, une seconde génération d'antipsychotiques a été mise sur le marché. Tous ont été commercialisés avec le qualificatif « atypique », ce qui suppose qu'ils auraient les mêmes avantages que la clozapine, sans les risques. Ce sont la rispéridone, la palipéridone, l'amisulpiride, la zotépine, la ziprasidone, l'aripiprazole et l'olanzapine. Ces médicaments sont en fait des antipsychotiques typiques dans le sens qu'ils produisent des effets extrapyramidaux dose-dépendants. Le terme « atypique » est en réalité un qualificatif à usage commercial qui n'a aucun fondement clinique ou scientifique.

Parmi ces médicaments, l'olanzapine comme la clozapine sont responsables d'une prise de poids plus importante que les autres antipsychotiques. Tous les antipsychotiques « typiques » et « atypiques » sont responsables d'effets indésirables métaboliques (augmentation des lipides sanguins et de la glycémie, d'où risque de diabète), mais l'utilisation des nouveaux médicaments comporte des risques plus importants de complications cardiaques et métaboliques.

La réputation de la clozapine pourrait en fait être due à un accident historique. Imaginons que l'halopéridol ait été retiré de la pharmacopée suite à différents problèmes, laissant la clozapine et les substances similaires dominer le marché : la réintroduction de l'halopéridol, quelques années plus tard, aurait pu être à l'origine d'histoires de guérisons miraculeuses à des doses extraordinairement faibles chez des patients résistants aux antipsychotiques de type clozapine.

Ce scénario illustre, comme nous l'avons vu plus haut, le fait que les antipsychotiques disponibles font partie d'un spectre qui comprend d'un côté la perphénazine, le flupentixol et la rispéridone avec des effets neuroleptiques typiques et de l'autre côté la clozapine, la chlorpromazine ou la quétiapine avec des effets antipsychotiques beaucoup plus sédatifs. Certains patients réagiraient mieux à des substances situées d'un côté du spectre et d'autres à ceux de l'autre extrémité.

Quoi qu'il en soit, il n'y a pas de quoi être satisfait lorsque l'on constate que, durant ces dernières décennies, l'espérance de vie d'un patient atteint de schizophrénie a continué à chuter par rapport au reste de la population malgré tous les progrès que nous déclarons accomplir.

De la biomythologie

Un des avantages conférés aux traitements médicamenteux en comparaison avec les autres types d'intervention est qu'ils peuvent invoquer des mécanismes d'action biologique et, de cette façon, créer une illusion scientifique. Dans le cas des antipsychotiques, le terme « atypique » a constitué un effet de mode durant les années 1990. Actuellement, l'illusion prévalente concerne un effet de stabilisation supposé du système dopaminergique par l'aripiprazole, qui est basé sur son profil particulier d'agoniste dopaminergique partiel. Ce qui signifierait qu'il pourrait avoir un effet plus « doux » que les autres agents. Il existe, en effet, des agonistes partiels, et l'aripiprazole peut prétendre en faire partie, mais ces médicaments provoquent une akathisie plus prononcée et plus dangereuse que la plupart des autres antipsychotiques et semblent tout aussi dangereux, si ce n'est plus, que les autres substances quand ils sont donnés à des sujets âgés. Les professionnels de la santé mentale et les patients devraient observer plus attentivement les conséquences effectives du

médicament sur le psychisme, plutôt que de se fier à ce qu'on leur raconte sur l'effet supposé.

Un autre élément du discours de la biomythologie actuelle est que les antipsychotiques seraient neuroprotecteurs et que le traitement devrait être instauré aussi tôt que possible pour minimiser les effets neurotoxiques de la psychose. Mais, bien au contraire, les antipsychotiques peuvent endommager le cerveau, comme le prouve l'apparition des dyskinésies tardives. D'autres effets délétères, peut-être plus graves encore, ainsi qu'une diminution de l'espérance de vie (voir le chapitre 3) leur sont imputés. Ils doivent donc être utilisés avec la plus grande précaution. Le patient et l'entourage (quand c'est possible et souhaitable) devraient être impliqués dans les soins pour pouvoir intervenir sur ce qui est en train de se passer.

LA POSOLOGIE DES ANTIPSYCHOTIQUES

À partir des années 1960 jusqu'au milieu des années 1990, les antipsychotiques étaient prescrits à des doses toujours plus importantes, jusqu'à des traitement par mégadoses. Il y a trois explications à cela. L'une était la prédominance de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie, la seconde, le besoin croissant de sédation et la troisième, leur utilisation comme moyen de contrôle du comportement.

Premièrement, puisqu'il était supposé que le système dopaminergique était défaillant dans la schizophrénie et que les antipsychotiques agissaient sur ce système, si les patients ne s'amélioraient pas, l'explication envisagée était que le médicament n'atteignait pas le cerveau. Les cliniciens tentaient alors logiquement de contrecarrer ce problème en augmentant les doses.

Deuxièmement, jusqu'en 1952, la seule façon d'aider les patients très perturbés qui devaient être « contrôlés » pour leur propre sécurité était l'isolement, la contention physique ou la sédation. Les médicaments les plus souvent utilisés pour la sédation étaient les barbituriques. Un des désavantages de ceux-ci était qu'ils endormaient les patients et qu'il n'y avait dès lors plus moyen de parler avec eux. De plus, l'overdose de barbituriques peut être mortelle. Dans ce contexte, les antipsychotiques furent accueillis comme une avancée majeure puisqu'ils calment l'agitation sans induire le sommeil.

Avec l'arrivée des antipsychotiques, les barbituriques cessèrent d'être utilisés. Mais le besoin de sédation était toujours présent et les antipsychotiques furent de plus en plus souvent utilisés à cette fin. Toutefois, ces substances ne sont pas de bons sédatifs et doivent dans ce cadre être prescrites à des doses élevées. Une grande partie des problèmes causés par les antipsychotiques est due à ce type d'usage.

Dans les années 1990, on se rendit compte que les injections intramusculaires administrées dans l'urgence pour calmer les patients difficiles pouvaient être fatales. La plupart des services d'urgences ont alors développé d'autres protocoles pour la gestion des sédations rapides [9]. L'utilisation des benzodiazépines et en particulier du lorazépam est devenue un traitement de première intention dans de telles circonstances. Les antipsychotiques atypiques sédatifs ne conviennent pas dans de tels cas en raison de leurs effets sur le système cardiovasculaire.

Troisièmement, même si ce ne sont pas de bons sédatifs, les antipsychotiques à hautes doses permettent un contrôle du comportement et ce en immobilisant

littéralement la personne. Dans des situations difficiles, ils sont souvent utilisés pour neutraliser quelqu'un qui poserait un risque pour lui-même ou pour les autres. Cette façon de faire est défendable en cas d'urgence. Cependant, de telles urgences semblent se produire plus souvent avec certaines équipes de soins plutôt que d'autres et, dans ce cas, cette question prend une dimension politique. Sans ce recours à des antipsychotiques à hautes doses, il est fort probable que les unités avec une forte densité de patients et un personnel soignant restreint pourraient devenir ingérables.

Dans de telles situations, l'utilisation de doses immobilisantes d'antipsychotiques pour des patients en phase aiguë s'apparente à l'emploi d'une camisole chimique. Certains patients ressentiront que ces médicaments sont utilisés pour les « contrôler » plutôt que pour les aider, ce qui posera ensuite des problèmes d'observance.

Pour toutes les raisons qui viennent d'être évoquées, la posologie des antipsychotiques durant les années 1970, 1980 et 1990 a atteint des niveaux toxiques. Une narcose par halopéridol, c'est-à-dire l'injection de 10 mg par heure d'halopéridol en intraveineuse (ce qui équivaut à une dose d'olanzapine parentérale de 30 mg par heure), était un acte banal, comme l'était l'injection de 2000 mg par jour de flupentixol chez des jeunes filles de 18 ans (l'équivalent de 2000 mg de rispéridone par jour). Il était routinier, durant cette période, de démarrer chez tous les nouveaux patients, même les femmes âgées, par une posologie d'halopéridol de 10 mg, 4 fois par jour, bien que cela aille totalement à l'encontre des observations disponibles depuis le début de leur utilisation, qui démontraient que ces traitements donnaient des résultats optimaux à des doses beaucoup plus faibles [10-12].

La posologie des antipsychotiques de première génération

La chlorpromazine était au départ prescrite à des doses variant entre 200 et 400 mg par jour et l'halopéridol entre 1 et 7 mg par jour. Des problèmes extrapyramidaux apparaissaient, en général, à partir de 500 mg de chlorpromazine. Jusqu'en 1990, cependant, la chlorpromazine était régulièrement administrée à des doses allant jusqu'à 5 g par jour, avec des doses d'halopéridol de 100 à 200 mg par jour. Les essais cliniques montrent clairement qu'au-delà de 500 mg de chlorpromazine ou de 10 mg d'halopéridol par jour, aucun bénéfice supplémentaire pour les patients ne peut être attendu [10,13–15]. Puisque l'accompagnement dans la durée et les interventions psychosociales sont primordiales, se limiter à des doses plus faibles donnera de meilleurs résultats avec un moindre coût en termes d'effets indésirables. Les doses plus fortes ont un effet contre-productif, puisqu'elles aggravent le tableau clinique en causant de la démotivation et de la dysphorie.

Certaines personnes supporteront bien ces doses élevées sans éprouver de problèmes significatifs. De tels dosages se justifient si le patient y trouve un net avantage ou s'il a besoin d'être contrôlé pour être protégé de ses propres agissements, dans le cas d'une agitation maniaque par exemple. Dans ce cas, des précautions particulières devront être prises avec des patients qui auraient été victimes d'abus et qui seraient prêts à faire n'importe quoi pour être débarrassés d'hallucinations auditives intrusives.

Si 300 à 400 mg de chlorpromazine, 5 à 10 mg d'halopéridol ou 16 à 24 mg de perphénazine par jour ne suffisent pas, il faudrait soit proposer une intervention de type

non médicamenteux, soit passer d'un antipsychotique sédatif à un neuroleptique plus incisif ou vice-versa, soit encore proposer la prise d'un médicament d'une autre classe. L'efficacité des benzodiazépines, par exemple, est attestée [16] et c'est le traitement de premier choix chez les patients qui présentent des aspects catatoniques, que ce soit dans le cadre d'un état psychotique ou d'un trouble de l'humeur [17].

Le point central est de demander à la personne si la médication lui fait du bien ou pas, ou si le fait qu'on ait modifié son traitement lui apporte un avantage et si oui, pourquoi ?

La posologie des antipsychotiques de seconde génération

Les antipsychotiques de seconde génération ont connu leur heure de gloire quand la mode des mégadoses d'antipsychotiques est passée. Ils ont d'emblée été prescrits à des doses plus faibles : 1 à 6 mg de rispéridone, 10 à 20 mg d'olanzapine et 400 à 600 mg de clozapine ou de quétiapine. Cette posologie repose le problème des preuves d'efficacité optimale issues des essais cliniques. Curieusement, les équipes médicales et infirmières se satisfont actuellement de l'effet d'une prescription de 2 à 4 mg de rispéridone par jour alors que les mêmes intervenants pouvaient éprouver de grandes difficultés avec l'utilisation de 2 à 4 mg d'halopéridol par jour, même si tous les résultats des essais cliniques et les données biochimiques concernant la fixation aux récepteurs suggèrent que ces doses sont équivalentes.

Bien que cette diminution des doses ait été plutôt bien accueillie ces dernières années, la compulsion allopathique (la « mission de guérir ») qui a conduit à prescrire ces mégadoses d'antipsychotiques de première génération n'a pas disparu. Elle prend une autre forme, aujourd'hui, et se retrouve dans la tendance à composer des cocktails de médicaments. Face à un patient qui ne répond pas à un médicament, l'équipe de soin veut « faire quelque chose ». Plutôt que d'augmenter la dose de la substance de départ comme auparavant, les cliniciens associent désormais d'autres médicaments, le plus souvent un stabilisateur de l'humeur d'un type ou de l'autre.

L'équivalence de doses

La dose d'antipsychotique nécessaire dépend généralement de sa capacité à se fixer aux récepteurs D_2. Plus la fixation est importante, plus la dose cliniquement utile est faible. Dès lors, 1 à 2 mg d'halopéridol équivaudrait à 100 mg de chlorpromazine. Mais ces médicaments ayant divers effets, l'équivalence reste une question incertaine [18]. L'encadré 2.1 donne une approximation des équivalences entre les antipsychotiques les plus souvent prescrits.

Encadré 2.1 Équivalence de doses des médicaments antipsychotiques

Chlorpromazine 100 mg	=	halopéridol 1–2 mg
	=	flupentixol 1–2 mg
	=	perphénazine 4–8 mg
	=	amisulpiride 200 mg
	=	quétiapine 200 mg
	=	olanzapine 5 mg
	=	clozapine 200 mg

LA THÉRAPIE FLEXIBLE

Le traitement par antipsychotique doit avoir pour objectif de produire chez la personne concernée un effet qu'elle estime utile. La thérapie devrait aussi se soucier d'aider le patient à identifier les signes de tension psychique ou les éventuels déclencheurs d'une aggravation de trouble schizophrénique, maniaque ou psychotique. L'usage optimal des antipsychotiques pourrait être de les prendre « intelligemment », juste pour permettre de faire face à un moment difficile. Une « automédication intelligente » pourrait être de diminuer les doses et même d'interrompre le traitement au moment où la tension psychique est moindre ou quand la pathologie est devenue plus supportable. Dans les états psychotiques aigus et transitoires qui se résolvent complètement, le traitement peut être stoppé entre deux épisodes. L'objectif de la prescription devrait être de produire un effet « antipsychotique » à la dose la plus faible possible, celle qui ne produit pas d'effets indésirables et qui dès lors ne requiert pas la prescription supplémentaire d'un correcteur.

Prendre en compte les différents effets indésirables de chaque médicament ainsi que les différences physiologiques interindividuelles permet de comprendre que certaines personnes ressentiront, avec des substances particulières telles que la perphénazine ou la rispéridone, une sensation de sécurité ou d'indifférence vis-à-vis de la pression extérieure, tandis que d'autres subiront un inconfort avec ces mêmes médicaments, aux mêmes doses. Celles qui n'apprécient pas l'effet d'un antipsychotique peuvent trouver celui d'un autre parfaitement acceptable.

Le patient pourra souvent dire dès le premier jour si un antipsychotique particulier lui convient ou pas, parfois même après la première dose. D'après les observations faites actuellement, on peut prédire que ceux qui, dès le début, se sentent bien avec leur médication ressentiront une amélioration, alors que ceux qui n'en apprécient pas les effets iront de moins en moins bien [19]. Ceci devrait nous inciter à instaurer un traitement d'épreuve pour trouver le bon produit à la bonne dose et à ne pas hésiter à changer d'antipsychotique jusqu'à ce que chaque personne reçoive celui qui lui convient. Mais ceci est loin d'être une pratique courante.

Quels que soient leurs effets indésirables, les antipsychotiques ne doivent pas aggraver l'état du patient. Si tel est le cas, c'est soit que la dose est trop forte, soit que le médicament choisi n'est pas le bon. Bien souvent, les patients qui se retrouvent dans cette situation n'attribuent pas cette dégradation à leur médication : « Mon médecin ne pourrait pas m'avoir prescrit quelque chose qui me fait aller plus mal. »

Dans le cas des antipsychotiques, une confusion est toujours possible entre l'impatience pathologique liée à l'aggravation de la maladie et celle qui est causée par le médicament. C'est pareil avec la démotivation qui peut être causée par la maladie, le médicament ou la vie en elle-même, et avec l'agitation qui peut survenir suite aux expériences provoquées par la maladie ou en réaction à l'effet de camisole chimique du médicament.

Quel que soit le dispositif thérapeutique, on aura plus souvent tendance à blâmer la maladie plutôt que le médicament. Si le comportement empire, si l'agitation augmente, les médecins et les infirmières insistent presque toujours pour que l'on augmente les doses ou qu'on associe une autre substance sous prétexte que le patient

serait devenu plus « psychotique ». À l'inverse, l'approche décrite ici devrait encourager les individus à se faire confiance et à s'exprimer ouvertement. Idéalement (et donc très rarement), si le problème a de fortes chances d'être induit par le traitement, le fait que le patient soit mis dans des conditions où il peut l'exprimer devrait entraîner une réduction de la dose, un changement ou un arrêt de traitement (voir le chapitre 25).

COMBIEN DE TEMPS LE TRAITEMENT DOIT-IL ÊTRE MAINTENU ?

Il était fréquent, par le passé, qu'un traitement antipsychotique soit prescrit puis maintenu pour le restant de la vie. Mais si on adopte le modèle que je viens de décrire, il n'y a pas de raison de pratiquer de la sorte. Le seul cas de figure dans lequel un traitement d'une durée indéfinie se justifie est qu'un individu en particulier trouve ce traitement adéquat et souhaite le maintenir, mais certainement pas qu'une équipe de santé mentale insiste pour qu'il le poursuive.

Les patients atteints d'états délirants aigus et passagers ou de psychoses atypiques ne devraient pas être sous médication continue. Ceci concerne à peu près 20 % des admissions à l'hôpital pour état psychotique. Même si cet état peut se reproduire dans le futur, l'épisode actuel va probablement se résorber complètement dans une période de temps variant de quelques jours à 6 mois. Le fait de prendre des antipsychotiques plus longtemps que nécessaire risque d'induire une dépendance qui compliquera fortement ou rendra impossible l'interruption du traitement. Et comment pouvons-nous savoir si le problème est résolu ? La façon la plus simple de répondre à cette question est de poser la question directement à la personne concernée. Chez les individus souffrant de psychoses chroniques, les voix et les idées délirantes seront toujours là, à l'arrière-plan, alors que dans les psychoses aiguës et transitoires, ces symptômes auront complètement disparu.

La dépendance et le syndrome de sevrage avec les antipsychotiques ont été clairement reconnus dans les années 1960, mais pendant les 30 années qui ont suivi, cette possibilité n'était plus prise en compte. La situation, telle qu'on la perçoit actuellement, est qu'un tiers de ceux qui sont sous antipsychotiques vont se sentir extrêmement mal s'ils essayent d'arrêter, et ce même après seulement quelques mois de traitement à des doses aussi faibles que 1 mg de rispéridone ou 2,5 mg d'olanzapine par jour [20]. Les symptômes habituels sont, entre autres, des troubles moteurs, des nausées, une plus grande sensibilité au stress, des douleurs et des problèmes de régulation thermique. Ils se présentent plus fréquemment et avec une plus grande intensité chez les femmes que chez les hommes (voir le chapitre 23).

Les risques de sevrage et de rechute sont plus importants chez ceux qui arrêtent le traitement brutalement et probablement chez ceux qui prennent de fortes doses. L'arrêt du traitement devrait dès lors se faire par une diminution progressive des doses. Les décisions d'arrêt de traitement devraient se faire en prenant en compte la nature des problèmes qui pourraient survenir en cas de rechute et le niveau d'hostilité de l'environnement auquel la personne sera confrontée une fois débarrassée du bouclier que lui procure la médication [21].

Durant les 20 dernières années, les cas de rechute rapide à l'arrêt du traitement ont été utilisés comme une preuve que les antipsychotiques sont antischizophréniques. L'équipe de soins induit souvent les patients et leur entourage en erreur en affirmant que ces problèmes ne peuvent pas être provoqués par un sevrage du traitement puisque les antipsychotiques sont encore largement considérés comme n'entraînant pas de dépendance.

LES ANTIPSYCHOTIQUES « DÉPÔTS »

La forme « dépôt » est une injection intramusculaire qui diffuse dans le corps pendant 2 à 4 semaines. Les préparations d'antipsychotiques dépôts sont reprises dans le tableau 2.2.

Pour certains, ce type de traitement offre un intérêt pratique. Il confère une protection de longue durée et permet de ne pas devoir penser à prendre des comprimés quotidiennement.

Cependant, ces formes « dépôts » ont d'autres implications. En effet, un grand nombre de personnes ne prennent pas les antipsychotiques qui leur sont prescrits, ce qui a justifié l'introduction de formes « dépôts ». Or la principale condition pour obtenir l'adhésion à un traitement est, et doit rester, la qualité de la relation entre le patient et ses soignants plutôt que la contrainte [22]. Les effets parfois désagréables de ces traitements en continu et non maîtrisables par le patient pourraient expliquer là aussi une absence d'observance thérapeutique. Ce problème se posera davantage dans les dispositifs cliniques où on a pris l'habitude de prescrire des traitements à des dosages trop élevés, durant de trop longues périodes. Plutôt que de remettre en

Tableau 2.2 Les antipsychotiques dépôts

DCI	NOM DE SPÉCIALITÉ		
	FRANCE	BELGIQUE/SUISSE	CANADA/ÉTATS-UNIS
Flupentixol	Fluanxol® LP	Fluanxol® Decanoas/Fluanxol® dépôt	Fluanxol® dépôt/–
Perphénazine	Trilifan® Retard		Levazine®/–Peram®/Trilafon®
Fluphénazine	Modecate®	–/Dapotum® D	Modecate®/Modecate®
Halopéridol	Haldol® Decanoas	Haldol® Decanoas/ Haldol® Decanoas	Haloperidol® LA/Haldol®
Pipotiazine	Piportil® L4	–/–	Piportil® L4/–
Zuclopenthixol	Clopixol® Action prolongée et Clopixol® Action semi-prolongée	Clopixol® dépôt/Clopixol® dépôt et Clopixol® Acutard/ Clopixol® Acutard	Clopixol® Acuphase/–
Brompéridol		Impromen® Decanoas	
Rispéridone	Risperdal® Consta	Risperdal® Consta	Risperdal® Consta/ Risperdal® Consta

DCI : dénomination commune internationale.

question le choix du médicament ou la stratégie générale du traitement, le personnel des services de santé mentale a tendance à poser le problème sous l'angle d'une irresponsabilité ou d'un manque de conscience morbide chez les patients. Les patients avec un diagnostic de schizophrénie ou de psychose maniacodépressive se voient très souvent prescrire ces injections de forme dépôt pendant des années. Les services chargés du suivi des patients en ambulatoire se limitent parfois à ce type de traitement pour contrôler les individus dans la communauté. Mais si la dose n'est pas la bonne, le patient va rester immobilisé dans son appartement, incapable de sortir et de mener une vie sociale. Ceux qui voient cela d'un bon œil et considèrent que c'est un aspect pratique de cette forme de traitement passent tout à fait à côté de ce qui devrait être le but du traitement : accompagner la resocialisation et la thérapie flexible gérée par le patient.

Pour terminer, un des aspects imprévus de la prescription de forme « dépôt » est qu'ils n'entraînent pas forcément l'arrêt des formes orales. De nombreux patients reçoivent les deux formes en même temps. Il n'y a aucune justification à ce type de prescription. Elle repose davantage sur la névrose des prescripteurs que sur quoi que ce soit d'autre.

La plupart des formes dépôts font partie des neuroleptiques de première génération. La rispéridone est la seule forme dépôt de la seconde génération. La technologie qui permet de préparer la rispéridone sous cette forme a comme inconvénient que les effets bénéfiques n'apparaissent qu'après 2 semaines au minimum et que si quelque chose ne va pas, le médicament reste dans le corps pour plusieurs semaines. Après ce qui vient d'être dit, on peut conclure que la forme dépôt de la rispéridone offre un profil contenant plus de risques que d'avantages. On peut s'inquiéter du fait que d'autres firmes soient en train de travailler sur des projets d'implants chirurgicaux qui pourraient délivrer jusqu'à 1 année de traitement en une seule intervention.

LES ANTIÉMÉTIQUES

De nombreuses personnes qui n'ont jamais souffert de problèmes psychologiques et encore moins de psychose prennent des antipsychotiques sans le savoir lorsqu'elles reçoivent du métoclopramide, de la prochlorpérazine ou de la prométhazine pour contrôler leur « mal du voyage » ou pour stopper des vomissements.

Ces médicaments se fixent tous aux récepteurs dopaminergiques du cerveau. Ils pourraient être utilisés comme antipsychotiques bien qu'aux doses prescrites pour soulager les nausées, il y aura peu d'effets visibles en dehors de l'effet antiémétique. Cependant, même à cette dose, des effets indésirables extrapyramidaux peuvent survenir. Inversement, la chlorpromazine, le sulpiride et l'halopéridol peuvent calmer des nausées.

LES ANTIPSYCHOTIQUES ET LA PSYCHOTHÉRAPIE

Les traitements médicamenteux et les psychothérapies ont tendance à être opposés les uns aux autres alors qu'ils sont complémentaires. Ceux qui prescrivent des

médicaments sont considérés comme des gens qui pensent que la maladie a une cause biologique et que parler aux patients ne présente pas d'intérêt. De leur côté, ceux qui pratiquent la psychothérapie perçoivent les médicaments au mieux comme un mal nécessaire.

En fait, dès les années 1960, des recherches ont montré les effets bénéfiques des thérapies de groupe dans lesquelles les patients s'aident les uns les autres à exprimer les difficultés qu'ils rencontrent avec leur traitement médicamenteux notamment. Jusqu'à la fin de cette décennie, la perception dominante était que les médicaments, plutôt que de soigner les gens, leur donnaient accès à d'autres formes de thérapies pouvant leur procurer des bénéfices supplémentaires. Mettre en opposition les approches pharmacothérapeutiques et psychothérapeutiques pose différents problèmes. D'un côté, quiconque voudrait traiter la psychose par des approches uniquement non médicamenteuses va tôt ou tard devoir passer la main. De l'autre côté, des doses intensives d'antipsychotiques vont induire chez le patient une démotivation et une agitation qui rendront impossible toute approche de type psychosocial. En conclusion, de faibles doses de médicaments vont, quand c'est nécessaire, favoriser les possibilités de psychothérapie chez un patient.

Le fait qu'une personne comprenne que certaines de ses difficultés proviennent du médicament qu'elle prend et pas de forces extérieures invisibles et inquiétantes peut favoriser la remise en question d'autres représentations [23].

LES PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES OU TOXIQUES

L'alcool

Certaines données montrent que la consommation d'alcool peut favoriser l'émergence d'une akathisie ou d'une dystonie induites par les antipsychotiques (voir le chapitre 3). Ceci est probablement incorrect. L'alcool peut même réduire la nervosité et l'impatience pathologique causées par certains antipsychotiques. Cependant, les antipsychotiques sédatifs combinés avec l'alcool sont responsables d'une sédation plus importante. Les antipsychotiques et l'alcool augmentent tous deux le risque de diabète. Leur association sera responsable d'une augmentation des complications liées à cette pathologie.

Le lithium

L'association du lithium et des antipsychotiques est largement utilisée et semble ne pas poser de problème, bien qu'il puisse y avoir une légère augmentation du risque de syndrome neuroleptique malin ou d'encéphalopathie induite par le lithium (voir le chapitre 7).

Les barbituriques et les benzodiazépines

Toutes les substances sédatives interagissent avec les antipsychotiques sédatifs tels que la chlorpromazine et la quétiapine et induisent une sédation excessive. Ce type d'interaction est beaucoup moins marqué avec les antipsychotiques non sédatifs.

Les analgésiques et les contraceptifs oraux

Les antipsychotiques sédatifs peuvent aussi potentialiser les effets sédatifs des analgésiques à action centrale tels que la péthidine, la codéine ou la morphine. Plus important, de nombreux analgésiques, surtout opioïdes, peuvent induire des effets extrapyramidaux puisque les antipsychotiques tels que l'halopéridol sont au départ des dérivés de la péthidine. Comme avec les analgésiques, les contraceptifs oraux peuvent produire un certain nombre d'effets extrapyramidaux et l'association de contraceptifs et d'antipsychotiques peut augmenter la fréquence de ce type de problèmes.

Les antidépresseurs et les antihistaminiques

L'administration concomitante d'un antipsychotique et d'un antidépresseur peut augmenter la concentration plasmatique des deux substances. Elle favorise également la prise de poids. L'association d'un antidépresseur du groupe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et d'antipsychotiques augmente le risque d'effets indésirables extrapyramidaux. De nombreux antipsychotiques et antidépresseurs sont des dérivés d'antihistaminiques et un certain nombre d'antihistaminiques ont des propriétés communes aux antipsychotiques et aux antidépresseurs. L'association de ces médicaments, apparemment de groupes différents, peut être responsable d'une augmentation inattendue des effets indésirables.

LES SITUATIONS PARTICULIÈRES

La grossesse

Les effets des antipsychotiques sur le fœtus sont mal connus. En général, les anciens composés tels que l'halopéridol ou la perphénazine ne semblent pas présenter de danger manifeste. Pour les composés plus récents, il n'y a pas d'information disponible en dehors des études sur les animaux, qui montrent qu'il existe certains risques. Étant donné que ces nouveaux produits peuvent causer du diabète, augmenter le taux de lipides sanguin et engendrer une variété de troubles métaboliques, il serait conseillé de s'abstenir de les prescrire jusqu'à ce que leur innocuité soit démontrée.

L'allaitement

Tous les antipsychotiques en dehors de la clozapine et de la quétiapine augmentent la quantité de lait, ce qui peut provoquer une tension mammaire désagréable. Ils se retrouvent également dans le lait à des concentrations plus faibles que dans le plasma de la mère, mais suffisantes pour causer potentiellement des effets indésirables chez le nouveau-né. Il est, dès lors, déconseillé d'allaiter lorsqu'on prend ces médicaments.

La conduite d'un véhicule

Voir les chapitres sur les effets secondaires des antidépresseurs (chapitre 5) et des benzodiazépines (chapitre 10).

Autres

La plus grande vigilance doit être recommandée en cas de troubles prostatiques connus, de glaucome, de maladie de Parkinson, de problèmes thyroïdiens, de diabète et de problèmes cardiaques.

La mortalité et les personnes âgées

La chlorpromazine est à l'origine une version plus « toxique » d'un antihistaminique sédatif : la promazine. La production d'un dérivé chloré de la promazine avait pour objectif d'interférer avec le plus de systèmes biologiques possibles dans le but de contrer les effets du stress. La chlorpromazine affecte à peu près tous les systèmes connus dont les systèmes cholinergique, sérotoninergique, histaminergique, adrénergique, provoquant une multitude d'effets notamment cardiovasculaires, en plus de l'effet d'indifférence provenant de son action centrale. Pendant les 40 années qui suivirent sa découverte, la recherche a visé à réduire les effets indésirables liés à son action sur les autres systèmes pour ne conserver que l'effet neuroleptique. C'est ce qui a permis d'aboutir au développement d'une série de produits de la perphénazine au sulpiride. Ce dernier était remarquablement sûr à des doses variables, lors de prescriptions à court terme, pour une grande variété de problèmes. La controverse qui entoure ces médicaments tient plus à la manière dont ils ont été prescrits qu'à leur sécurité intrinsèque.

Rien en revanche ne nous assure que la sécurité des nouvelles substances, qui s'apparentent à un retour en arrière vers la chlorpromazine, soit aussi bonne que celle de certains des médicaments plus anciens. Au contraire, elles ont divers effets cardiovasculaires et métaboliques qui peuvent poser des problèmes même en usage aigu. Le fait que l'utilisation à long terme de ces antipsychotiques soit corrélée avec un taux de mortalité plus élevé génère des inquiétudes croissantes. Ce risque augmente en proportion avec la dose et le nombre de médicaments prescrits [24–26]. Ceci est particulièrement alarmant chez les personnes âgées au point que, dans certaines notices, il soit fait mention de cet excès de mortalité lié à des accidents cardiorespiratoires ou vasculaires. Celui-ci pourrait s'expliquer par les effets indésirables directs de ces médicaments ou par une action sur la dopamine qui exerce un rôle de régulation dans les systèmes cardiaque et respiratoire.

Ces médicaments sont extrêmement utiles s'ils sont employés correctement. Une prescription adéquate dépendra essentiellement de l'étroite collaboration entre le prescripteur et son patient. Les patients doivent apprendre ce qu'un antipsychotique en particulier peut avoir comme effet sur eux et comment l'utiliser au mieux. Les patients et les prescripteurs doivent tous prendre conscience des limites de ces médicaments, ce qui ne semble pas être le cas actuellement. L'absence de prise en compte de ces limitations a été et est encore actuellement responsable de prescriptions de doses qui peuvent aggraver les états mentaux et augmenter la mortalité des patients.

En général, paradoxalement, ces médicaments seront plus utiles dans les cas où ils offrent des bénéfices limités, par exemple dans les états psychotiques aigus et transitoires. Mais ils sont le plus souvent prescrits de façon continue dans des situations pathologiques comme la schizophrénie chronique, d'une telle façon qu'ils

ne produisent plus aucun bénéfice. C'est dans les situations intermédiaires, celles qui concernent les états psychotiques, dans lesquelles les patients ressentent un bénéfice direct du traitement, que l'on trouvera le meilleur compromis, une balance bénéfices/risques acceptable, c'est-à-dire des bénéfices qui justifient la prise de certains risques.

CHAPITRE

3

Les effets indésirables des antipsychotiques et leur gestion

Introduction 30
Les effets recherchés et les effets indésirables dopaminergiques 30
La rigidité, la raideur des mouvements : l'akinésie 31
Les mouvements anormaux : les dyskinésies 32
La tonicité musculaire anormale : la dystonie 32
Les dyskinésies tardives : les dyskinésies d'apparition tardive 33
L'impatience pathologique, la nervosité, l'agitation, l'excitation : l'akathisie 34
La perte d'intérêt : la démotivation 36
Les changements hormonaux 37
Les autres effets indésirables liés à la dopamine 37
Les effets indésirables non liés à la dopamine 37
La prise de poids 38
Les troubles métaboliques 38
Le diabète 39
Les effets sur le système sympathique 39
Les effets anticholinergiques 40
La soif : la potomanie 40
La sédation et l'excitation 40
Les effets indésirables sexuels 41
Les éruptions cutanées 41
L'agressivité et l'impatience 42
Le syndrome neuroleptique malin 42
Les effets cardiovasculaires 42
L'épilepsie 43
Le suicide 43
Le syndrome de sevrage 44
Les effets inattendus 44
La gestion des effets indésirables 44
Les anticholinergiques 44
Les psychostimulants 46
Les benzodiazépines 46
Les bêtabloquants et l'histamine 47
La tétrabénazine 47

INTRODUCTION

Les antipsychotiques se lient tous aux récepteurs à dopamine mais également, pour la quasi-totalité d'entre eux, à d'autres récepteurs. Par ailleurs, chaque individu possède un système métabolique qui lui est propre. L'association de ces deux principes implique que les effets indésirables d'un antipsychotique peuvent varier d'une personne à une autre.

Les effets indésirables repris ci-dessous pourraient paraître inquiétants. Cependant, pour la plupart, ils sont réversibles en réduisant les doses, en changeant la médication, en l'interrompant ou en utilisant l'antidote approprié.

En pratique, de nombreuses personnes seront prêtes à supporter ces inconvénients dans leur vie quotidienne si elles obtiennent en échange un apaisement de leur trouble mental. Le traitement peut néanmoins exiger un compromis qui tient compte de la balance entre les bénéfices et les risques pour aboutir à un choix acceptable pour le patient, sa famille et les soignants qui seraient impliqués dans la situation. Établir la liste de tous ces effets ne vise pas à décourager les médecins de prescrire, ni les patients de suivre leur traitement, mais plutôt à impliquer les deux parties dans cette négociation. Le but est d'éviter qu'un traitement soit imposé au patient en laissant au seul prescripteur la possibilité d'en évaluer les risques. L'insatisfaction à propos d'un traitement ne devrait pas mener à une action unilatérale, sauf en cas d'urgence, mais relancer la discussion. Montrer la liste des effets indésirables à l'entourage peut aussi lui permettre de prendre conscience de ce qui est en jeu. Ceci va contribuer à le sortir d'une vision réductionniste qui lui fait croire que ces médicaments sont curatifs et que, dès lors, le patient devrait les prendre sans hésitation.

Une autre raison d'énumérer ces problèmes est que la plupart d'entre eux ressemblent à des effets indésirables classiques et, en tant que tels, pourraient paraître banalement dérangeants mais sans plus. Pourtant, certains effets provoqués par ces médicaments ne sont pas des effets marginaux mais peuvent aggraver la maladie. Les personnes qui prennent ce type de produit croient, de manière erronée, que leur psychisme est en cause dans tous les désagréments qu'elles ressentent, alors qu'en fait, ceux-ci sont provoqués par les médicaments censés les traiter. Il est donc essentiel que les patients eux-mêmes puissent faire la différence entre ce qui est induit par les médicaments et ce qui est lié à la maladie en elle-même.

Bien qu'elle se réfère principalement aux antidépresseurs, dans son récent *Dying for a Cure*, Rebekah Beddoes [27] illustre parfaitement comment, dans le domaine de la santé mentale, la tentative de solutionner le problème devient le problème lui-même. Un autre livre récent, *Healing Schizophrenia*, de John Watkins [28], permet de discerner les avantages et les inconvénients d'un traitement dans la vie quotidienne d'un patient.

LES EFFETS RECHERCHÉS ET LES EFFETS INDÉSIRABLES DOPAMINERGIQUES

Tous les antipsychotiques diminuent l'activité dopaminergique du cerveau. Comme c'est ce qu'ils sont supposés faire, les effets dopaminergiques ne sont pas à propre-

ment parler des effets indésirables tant qu'ils ne supplantent pas les effets recherchés. Actuellement, le consensus général est qu'un traitement bien mené ne devrait pas induire de tels effets, aussi appelés « effets extrapyramidaux ». Néanmoins, ceci n'a pas toujours été le schéma classique. De 1955 à 1995 et plus tard, les cliniciens cherchaient à produire ces effets dopaminergiques désagréables parce qu'ils pensaient que ce n'était qu'à partir du moment où ils apparaissaient que le traitement devenait efficace.

Les effets repris dans la liste suivante, de 1 à 3, sont les plus fréquents, raison pour laquelle ils sont cités en premier lieu. Ils font partie de ce qu'on appelle le parkinsonisme, qui est induit par un blocage de l'activité dopaminergique. Les effets dopaminergiques les plus inquiétants sont quant à eux repris aux points 4 à 6. Ces symptômes, mis à part les dyskinésies tardives, disparaissent le plus souvent à l'arrêt du traitement.

La maladie de Parkinson, quant à elle, est causée par une diminution de l'activité dopaminergique dans le cerveau liée à une perte neuronale. Les antipsychotiques ne sont pas en cause dans l'étiologie de cette maladie. Dans un livre nommé *Ivan* [29], on peut trouver une bonne représentation de ce que sont les problèmes liés à la maladie de Parkinson et donc par extension au parkinsonisme, et les meilleures descriptions cliniques à la fois de symptômes parkinsoniens et des effets extrapyramidaux se retrouvent dans un livre de David Cunningham-Owens [30].

La rigidité, la raideur des mouvements : l'akinésie

C'est le symptôme principal de la maladie de Parkinson. Quand il est provoqué par les antipsychotiques, sous une forme légère, il est ressenti comme un ralentissement des mouvements spontanés relativement supportable. Si le tableau est plus sévère, il donne l'impression très désagréable d'être contraint, comme sous l'effet d'une camisole chimique.

Ce ralentissement peut s'accompagner de troubles de la coordination. À l'extrême, la personne peut finalement rester assise immobile toute une journée, comme un zombie. Elle peut être bien éveillée mais sans mouvement, pas même un sourire, puisque les antipsychotiques ralentissent tous les mouvements, y compris les expressions faciales. On peut, par exemple, observer un net retard entre le moment où une question est posée et celui où la réponse est formulée. De même, les muscles de la face et de la bouche réagissent plus lentement à la production de salive. Les patients sous antipsychotiques peuvent se mettre à baver et le vivre comme une expérience humiliante.

Lors de la marche, le corps sera penché vers l'avant ou sur le côté, la mise en route est difficile et, quand la personne s'est mise en mouvement, elle peut avoir du mal à s'arrêter.

Même une dose unique d'antipsychotique peut donner à quelqu'un une « allure schizophrénique » [31]. Un certain nombre d'attitudes étranges qu'on attribuait jusqu'à présent à la maladie mentale seraient des effets induits par les antipsychotiques, ce qui va à l'encontre des efforts entrepris pour diminuer la stigmatisation des personnes concernées.

Ces effets disparaîtront également avec une diminution de doses, un changement de médication ou la prise d'un antidote (voir plus bas).

Les mouvements anormaux : les dyskinésies

Les mouvements anormaux sont un des aspects les plus visibles de la maladie de Parkinson. Parmi ceux-ci, le plus fréquent est le tremblement au repos des extrémités et notamment du pouce, donnant l'impression que le patient compte sa monnaie ou roule de la mie de pain. Quand il est provoqué par des antipsychotiques, ce tremblement aura une allure allant d'un léger tremblement à peine perceptible à des secousses flagrantes rendant la coordination difficile. Dans ce dernier cas, boire une tasse de café sans en renverser peut s'avérer impossible, ce qui affectera fortement la vie sociale. Le tremblement peut aussi être provoqué par les antidépresseurs, le lithium, le valproate, la caféine, les bronchodilatateurs et d'autres médicaments. L'association de ces médicaments avec un antipsychotique devra être envisagée avec précaution.

Les mouvements anormaux affectent principalement les mains et les bras, mais les jambes peuvent également être atteintes. Ceci se manifeste dans l'incapacité pour la personne de laisser ses jambes au repos quand elle est assise. Les muscles de la face et de la bouche sont aussi concernés, ce qui se traduit par une déformation répétitive des lèvres formant une moue particulière et/ou une protrusion de la langue. La mâchoire, quand elle est affectée, produit un grincement de dents et des problèmes dentaires. Le corps entier peut se contorsionner ou être pris de secousses.

Les dyskinésies impliquant les muscles respiratoires sont reconnues le plus tardivement, quand les mouvements incoordonnés de ces muscles se traduisent par des difficultés respiratoires telles qu'un sifflement ou un souffle court de manière persistante ou épisodique (apparaissant uniquement la nuit, par exemple). Ces symptômes peuvent être confondus avec de l'asthme ou des crises anxieuses. Dans ce dernier cas, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un calmant risquent d'être prescrits, ce qui aggravera encore la situation.

La tonicité musculaire anormale : la dystonie

Le terme « dystonie » signifie que le muscle subit une altération de sa tonicité qui se manifeste le plus souvent par un spasme survenant brutalement. À peu près tous les muscles sont susceptibles d'être affectés mais ceux des yeux, de la bouche et de la mâchoire le sont plus fréquemment.

Le spasme le plus spectaculaire, mais relativement rare, est celui qui touche les globes oculaires qui se révulsent vers le haut, ne laissant plus que le blanc des yeux apparaître : c'est ce qu'on appelle une « crise oculogyre ». Inutile de dire que la personne affectée n'y voit plus rien. L'individu concerné et toute personne présente peuvent être extrêmement inquiétés lors de la première crise. Ce spasme va habituellement se résoudre en 1 h, mais peut aussi être supprimé par l'administration d'un antidote anticholinergique (voir plus bas).

Quand la bouche ou le larynx sont affectés, des difficultés d'élocution ou des problèmes pour boire ou manger peuvent apparaître. Ceux-ci sont rapidement réversibles à l'arrêt du traitement ou avec un antidote, mais sont occasionnellement responsables de graves complications. Les dystonies du larynx peuvent induire des modifications de la voix qui, par exemple, devient rauque. D'autres symptômes de ce type tels que le trismus ou constriction des mâchoires et le simple serrement des dents, surtout la nuit, sont également responsables de problèmes dentaires.

Les spasmes sont l'aspect le plus évident des dystonies, mais ils se manifestent aussi plus discrètement, sous forme de douleurs qui peuvent toucher la mâchoire, la gorge, les muscles faciaux, les membres ou le tronc. Ces douleurs induisent de faux diagnostics de névralgie faciale ou de syndromes douloureux atypiques. Le traitement adéquat de celles-ci sera un changement de médication plutôt que la prescription d'antidouleur.

Les dyskinésies tardives : les dyskinésies d'apparition tardive

Ces dyskinésies sont un ensemble de mouvements anormaux de la face et de la bouche qui n'apparaissent que plusieurs mois après le début ou l'interruption du traitement, d'où le qualificatif « tardives ». Elles se présentent le plus souvent sous la forme de mouvements des lèvres, de mâchonnement et de protrusion de la langue répétitifs et incontrôlables ainsi que, plus rarement, de gesticulations choréiques des membres et du tronc.

Entre 5 et 20 % des personnes recevant des antipsychotiques chroniquement pourraient en être affectées. Le problème se produira plus souvent chez les femmes que chez les hommes, chez les personnes âgées que chez les gens jeunes, avec de fortes doses plutôt qu'à faibles doses et avec certains antipsychotiques plutôt que d'autres. Les enfants, les personnes ayant des troubles de l'apprentissage ou celles souffrant de lésions cérébrales sont plus vulnérables. La clozapine et la quétiapine causent rarement ce type de problème, mais les autres nouveaux antipsychotiques en sont responsables aussi souvent que les anciens. Bien que dose-dépendant, le problème peut se produire avec des doses relativement faibles données durant quelques mois plutôt que durant quelques années, et des formes atténuées peuvent être observées chez des gens n'ayant jamais reçu d'antipsychotiques, suggérant que certains individus pourraient présenter une vulnérabilité particulière à ce type de problème.

À la différence des autres mouvements anormaux, les dyskinésies tardives durent des mois voire des années après l'arrêt du traitement. Les mouvements affectant le visage sont très visibles et socialement embarrassants. Nous disposons actuellement de bons antidotes pour la plupart des effets secondaires des antipsychotiques, mais pas pour ceux-ci. On pourra tenter de remplacer l'antipsychotique par de la clozapine ou de la quétiapine, qui peuvent toutes deux les supprimer. Certains cas répondent aux inhibiteurs de la cholinestérase (voir le chapitre 18). Une autre option est de remettre la personne sous la médication qui a été interrompue ou d'augmenter la dose du traitement en cours. Ceci peut nous faire penser que les dyskinésies tardives sont en fait une manifestation d'une forme de dépendance physique au traitement.

L'apparition des dyskinésies tardives a été l'objet de procédures en justice aux États-Unis. La menace de l'introduction d'autres poursuites a provoqué une interruption dans la production de nouveaux antipsychotiques durant les années 1970 et 1980. La réintroduction de la clozapine est une conséquence du fait qu'elle ne provoque pas ce type de problème et peut même les faire disparaître. Les nouveaux antipsychotiques ont la réputation d'être moins susceptibles d'occasionner ce type de problèmes, bien

que ceci soit probablement faux. Leur apparition est dose-dépendante et on peut donc supposer que leur prévalence plus élevée avec les anciennes substances s'explique uniquement par le fait qu'elles étaient utilisées à plus fortes doses.

L'impatience pathologique, la nervosité, l'agitation, l'excitation : l'akathisie

L'akathisie est sans doute l'effet indésirable le plus grave des antipsychotiques. C'est un état émotionnel complexe et déplaisant qui conduit généralement à une impatience visible (impossibilité de s'asseoir ou de rester assis). Durant les années 1970 et 1980, quand on parlait de cette impatience pathologique, la plupart des gens ne se référaient qu'à cette impossibilité de rester assis. Mais elle peut, en réalité, présenter des formes moins perceptibles. Le problème peut n'être apparent que subjectivement et dans ce cas, la personne va se sentir, selon les cas, légèrement nerveuse et remuante, incapable de rester tranquille ou complètement déchaînée. Il est difficile de l'extérieur de faire la part des choses entre ce qui est dans les limites de l'agitation normale et l'akathisie.

Le terme « impatience pathologique » ne suffit pas à décrire tout ce que cet état englobe. Les premières descriptions de ce problème provenaient des observations de personnes sans troubles mentaux prenant de la réserpine pour traiter des problèmes d'hypertension. On y retrouve les constatations suivantes : « une tension accrue, de l'impatience, de l'insomnie et un sentiment de grand inconfort », « les toutes premières doses les rendaient fréquemment anxieux et inquiets… on notait un sentiment croissant d'étrangeté verbalisé par des expressions telles que : "Je ne me sens pas moi-même"… "J'ai peur de certaines de mes impulsions, elles sont inhabituelles." » Prenons, par exemple, le cas de C.J., qui le premier jour du traitement a réagi par une anxiété marquée et des pleurs puis, le second jour, « s'est senti tellement mal, réveillé par des états de panique la nuit, à tel point que sa médication dû être interrompue » [32,33].

Ce phénomène, comme on le voit, est accompagné par l'apparition d'impulsions étranges et inhabituelles, souvent de nature agressive. La dysphorie qualifie techniquement plus exactement ce qui est au cœur de l'akathisie que le terme « impatience ». Ce que les patients disent ressentir au quotidien ressemble plutôt à de la surexcitation mentale. L'akathisie est donc un désordre plus émotionnel que moteur. Dans le cas contraire, il devrait être classé dans les dyskinésies.

Une étude sur des volontaires sains prenant de l'halopéridol, réalisée par King et al., a montré que plus de 50 % de ceux qui prenaient des doses ne dépassant pas 4 mg se sentaient incommodés, mal dans leur peau et incapables de se contrôler. Certains volontaires étaient incapables de rester dans la pièce, mais sans pouvoir expliquer ce qui n'allait pas [34]. De nombreux psychiatres qui ont essayé les antipsychotiques sur eux-mêmes ont ressenti ces effets et, pour certains d'entre eux qui l'ont relaté par écrit, ce fut une des expériences les plus pénibles de leur vie. Nous avons trouvé des résultats similaires à ceux de l'étude de King, avec un effet inattendu supplémentaire qui est que l'inconfort et l'irritabilité étaient toujours clairement présents chez certains de nos volontaires plusieurs semaines après l'expérimentation [30,32,35,36]. D'autres chercheurs ont fait le même constat [37,38].

Ces constatations sont d'un intérêt évident pour comprendre le comportement apparemment « difficile » de certaines personnes à leur arrivée à l'hôpital. Les patients qui développent de l'akathisie vont donner l'impression que leur état empire, ce qui va inciter l'équipe de soin à augmenter la dose de leur traitement et avoir pour conséquence d'accroître encore leur malaise. La personne concernée peut alors ressentir la nécessité de sortir de l'hôpital au plus vite et, si elle n'est pas délirante de façon manifeste, l'équipe hospitalière va penser qu'elle n'a pas d'autre option que de la laisser partir. Ceux qui quittent l'hôpital dans ces conditions, ou qui développent les problèmes qui viennent d'être décrits à la maison, ont un risque potentiel de suicide très élevé. Dès lors, une augmentation de l'irritabilité ou de l'impulsivité chez quiconque prenant des antipsychotiques devra être prise très au sérieux. Mais la plupart du temps, ce n'est pas le cas, puisque les prescripteurs restent convaincus que l'effet des antipsychotiques sera au contraire une diminution de l'irritabilité et de l'impulsivité.

Que ce soit chez les volontaires sains ou chez les patients, l'akathisie répond parfois à un antidote anticholinergique ou au propranolol. Une des substances les plus efficaces semble cependant être le vin rouge. Ceci peut poser un autre problème, parce qu'il pousse les patients à l'éthylisme. Dans d'autres cas, la seule façon de remédier à cette situation sera d'interrompre la médication. Certains patients qui prennent des antipsychotiques depuis longtemps devront attendre plusieurs mois après l'arrêt du traitement pour que l'akathisie disparaisse. Les neuroleptiques incisifs tel que l'halopéridol, la rispéridone, l'olanzapine ou l'aripiprazole sont plus souvent responsables de ce type de problème. Les médicaments moins incisifs comme la chlorpromazine, la quétiapine ou la clozapine sont moins concernés.

L'akathisie peut apparaître dès les premières heures de traitement, mais peut également survenir des semaines ou des mois plus tard, au fur et à mesure que le médicament s'installe dans le système neuronal. Cette forme d'akathisie tardive est un exemple du risque encouru avec les antipsychotiques dépôts, puisqu'ils empêchent toute possibilité d'adaptation rapide du traitement. L'akathisie peut aussi survenir lors d'une tentative d'arrêt des neuroleptiques et être confondue à tort, par les patients comme par les prescripteurs, avec une « rechute ».

Après avoir été négligés pendant 50 ans, les risques liés à l'akathisie sont récemment arrivés sur le devant de la scène. Le risque majeur provient en grande partie du fait que les personnes qui en souffrent, à quelque degré que ce soit et même dans les formes mineures, ne réalisent pas que c'est le traitement qui en est la cause. Elles ont, comme on vient de le voir, l'impression que leur trouble nerveux s'est aggravé. Et si l'akathisie ressentie est insupportable, ces personnes surexcitées peuvent perdre espoir et envisager n'importe quelle solution, et éventuellement le suicide, pour en venir à bout.

Alors qu'il était rare avant l'avènement des antipsychotiques, l'incidence du suicide chez les patients schizophrènes ou psychotiques serait maintenant 20 fois plus élevée [39,40]. Ceci concerne malheureusement surtout les jeunes patients qui ont été récemment diagnostiqués et mis sous traitement sans avoir été prévenus des risques encourus. Ce phénomène a été interprété comme une réaction fataliste de la part de patients plus lucides qui, affligés par la perspective qui s'ouvre devant eux,

tentent de mettre un terme à leurs souffrances aussi vite que possible. Ceci pourrait être vrai pour un certain nombre de suicides, mais les tentatives de suicide ou les suicides réussis sont plus vraisemblablement une conséquence du développement d'une akathisie [40] (voir la section concernant le suicide, et le chapitre 5 sur les antidépresseurs et le suicide).

Dans les formes très légères, le problème peut passer inaperçu. Mais certains médecins auront vécu l'expérience consternante de recevoir en consultation un patient ravi du merveilleux tranquillisant qu'il a reçu pour se rendre compte ensuite qu'il s'agit du correcteur anticholinergique qui lui a été prescrit en même temps que les antipsychotiques pour réduire les effets indésirables (comme cela s'est fait de façon systématique pendant des années). Cela montre clairement que les troubles que ces antidotes tranquillisent sont induits par les antipsychotiques.

La perte d'intérêt : la démotivation

Les antipsychotiques produisent un état d'indifférence. Prescrits sur de trop longues durées et à des doses trop élevées, ils peuvent rendre apathique, léthargique et indifférent à tout. La maladie de Parkinson, par exemple, peut se présenter comme un état de profonde indifférence. Avant le traitement du Parkinson avec la L-dopa, on pouvait observer les patients atteints de cette maladie rester assis sur une chaise pendant des jours et des jours, comme incapables de bouger. Néanmoins, une alarme incendie pouvait les animer d'un mouvement vif et fluide, ce qui démontre que ce n'est pas la capacité de bouger qui était en cause ici, mais un déficit de motivation [2].

Les gens qui prennent des antipsychotiques ont significativement moins de chances de rechuter et d'être réadmis à l'hôpital. Cependant, certaines études suggèrent aussi qu'ils ont moins de chances de se marier ou de s'engager dans des relations affectives durables, de trouver un travail et de se débrouiller dans la vie, comparés à des personnes ayant la même maladie mais qui ne prennent pas de traitement antipsychotique en continu.

On a aussi remarqué que tous les types d'émotion étaient susceptibles d'être émoussés avec ce genre de traitement. Nombreux sont ceux qui se plaignent du fait que tous leurs sentiments, de la joie à la colère, sont atténués. En général, cet effet va dépendre de la dose prescrite, bien que certaines personnes soient nettement affectées avec de très faibles doses. Bien qu'il s'agisse d'un effet indésirable psychologique plutôt que physique des antipsychotiques, il peut être invalidant. Il a ceci de pernicieux que la personne peut devenir indifférente au fait d'être indifférente. La seule façon d'y remédier est d'arrêter la médication ou de prescrire des psychostimulants.

De plus, il peut être très difficile de faire la distinction entre la démotivation induite par les antipsychotiques et la démotivation d'origine dépressive ou liée à la vie en elle-même. Tenter de faire la part des choses nécessite des compétences et la création d'une bonne alliance entre le prescripteur et son patient. Les patients sous antipsychotiques qui présentent ces symptômes d'apathie et de léthargie se voient malheureusement prescrire des antidépresseurs de façon tout à fait inappropriée, puisque ces médicaments n'améliorent en rien leur situation.

Une des choses mentionnées le plus fréquemment par les patients qui diminuent leur dose de neuroleptiques est qu'ils retrouvent de l'intérêt pour ce qui les entoure,

de l'initiative et une facilité à effectuer des tâches simples qui leur paraissaient jusque-là insurmontables. Les personnes qui n'ont pas conscience de cet effet peuvent se lancer inconsidérément dans des activités et se sentir suite à cela surchargées et stressées. Ressentir à nouveau soudainement des émotions telles que la colère, des crises de nerfs ou un vif regain d'intérêt pour la sexualité peut être inconfortable.

Les changements hormonaux

Tous les antipsychotiques, la clozapine et la quétiapine exceptés, augmentent le taux de prolactine en se liant aux récepteurs D_2. Comme son nom l'indique, cette hormone joue un rôle central dans la lactation. Les femmes qui allaitent peuvent dès lors avoir une production de lait excessive et les femmes n'allaitant pas peuvent se mettre à produire du lait. La taille des seins peut également augmenter.

Un gonflement des seins peut aussi, dans une moindre mesure, se produire chez les hommes sous l'effet de cette augmentation de prolactine. Ceci est réversible et disparaît en général rapidement à l'arrêt du traitement. Dans certains cas, les hommes peuvent avoir un léger écoulement mammaire. Cet effet peut justifier un changement de médication ou la prescription de bromocriptine qui bloque la production de prolactine.

Des règles irrégulières et même une aménorrhée sont d'autres répercussions qui peuvent être attribuées en partie à cet effet sur la prolactine. Ceci peut amener les femmes concernées à se supposer infertiles et à avoir des rapports sexuels sans contraception alors qu'une grossesse reste possible malgré l'absence de règles. Ce risque de grossesse non désirée chez des femmes qui reçoivent des antipsychotiques à faibles doses pour une anxiété nous rappelle un principe fondamental souvent négligé, celui de la balance bénéfices/risques qui doit être évaluée avant chaque prescription.

Les antipsychotiques ont de nombreux effets indésirables sur la fonction sexuelle qui ne sont pas liés à leurs effets sur la prolactine, ils seront décrits dans la section 8. Un point positif : les antipsychotiques peuvent diminuer l'intensité des douleurs menstruelles.

Les autres effets indésirables liés à la dopamine

De nombreux aspects des états parkinsoniens restent mal compris et sont souvent méconnus. La maladie de Parkinson s'accompagne parfois de symptômes douloureux sensitifs, de changements de la production de sébum de la peau et des cheveux. Ces mêmes symptômes s'observent avec les antipsychotiques. Parfois, ils induisent de subtils changements de l'odeur corporelle qui peuvent avoir une incidence réelle dans le champ relationnel. Le problème est que ces plaintes sont souvent ignorées ou considérées comme non fondées. L'effet général de tous ces changements est en grande partie responsable de l'« allure schizophrénique ».

LES EFFETS INDÉSIRABLES NON LIÉS À LA DOPAMINE

Les effets indésirables liés à la dopamine peuvent se rencontrer avec tous les antipsychotiques, mais ils sont plus fréquents avec certains qu'avec d'autres. Ils sont moins fréquents avec la clozapine et la quétiapine. Cependant, d'autres effets

indésirables apparaîtront plus souvent avec ce dernier type de médicament. Par ailleurs, certains effets indésirables non liés à la dopamine sont communs à tous les antipsychotiques.

La prise de poids

La prise de poids est l'effet indésirable le plus fréquent à dose standard. Le seul médicament qui ne l'entraîne pas est la tétrabénazine. La cause de cette prise de poids demeure incertaine. Elle pourrait provenir d'une réduction d'activité liée à l'akinésie ou à la démotivation sans réduction compensatoire de l'appétit. Une autre origine est l'augmentation de la soif induite par les antipsychotiques qui peut conduire à une augmentation de la consommation de boissons sucrées ou riches en calories. On observe aussi une stimulation de l'appétit et/ou un ralentissement du métabolisme provoqués par les antipsychotiques à des degrés divers selon le produit. Un effet de blocage des récepteurs S_2 et une action histaminique ont plus de chances de produire cet inconvénient. De plus, la plupart de ces médicaments augmentent la concentration de la leptine, une hormone dont on connaît le lien avec la prise de poids. En général, l'olanzapine et la clozapine sont les plus fréquemment en cause, mais à peu près tous les autres médicaments de cette classe sont susceptibles de faire prendre du poids de façon plus ou moins marquée.

Cet effet « cosmétique » du traitement avait tendance à être banalisé par les prescripteurs qui pensaient que les effets indésirables dopaminergiques étaient beaucoup plus préoccupants pour leurs patients. Néanmoins, des études réalisées sur ces derniers ont montré que cette prise de poids est leur souci majeur. Quand la question : « Qu'est-ce qui vous inquiéterait le plus si vous deviez prendre ce type de traitement ? » était posée aux prescripteurs eux-mêmes, ce problème ressortait également comme étant l'effet indésirable le plus redouté.

La prise de poids peut être faible, mais un nombre non négligeable de personnes vont prendre entre 10 et 20 kg ou plus. Elles feront des tentatives de diète spontanée ou recevront les instructions d'un médecin généraliste pour perdre du poids. La diète seule est rarement efficace dans ce cas. Tout ceci peut engendrer de la frustration et de la culpabilité si la personne ne sait pas que le médicament est la cause du problème.

Une prise de poids importante est un effet indésirable suffisamment grave pour envisager la prescription d'un anorexigène et un programme d'encadrement pour maigrir. Il est également recommandé de changer de produit, de réduire les doses ou d'interrompre le traitement si possible.

À la fois les prescripteurs et les patients sont hésitants à opter pour cette solution « chimique » et sont plus enclins à attribuer la responsabilité de la prise de poids à l'incapacité de la personne à adapter son style de vie.

Les troubles métaboliques

Les médicaments en cause dans les prises de poids les plus importantes sont également responsables d'une augmentation de la glycémie (pouvant mener au diabète) et des triglycérides (lipides) sanguins. Ces trois facteurs additionnés – prise de poids, diabète et augmentation des triglycérides – aggravent fortement le risque de com-

plications cardiovasculaires. Pour cette raison, un suivi régulier de l'état de santé général des patients sous antipsychotiques est fortement recommandé.

Le diabète

En plus de provoquer une prise de poids plus importante que les autres produits, l'olanzapine et la clozapine peuvent induire le développement d'un diabète. Cet effet est indépendant de la prise de poids. Le mécanisme en cause reste incertain. Les deux molécules ont des structures chimiques fort semblables. Les études qui investiguent ce problème montrent que tous les antipsychotiques peuvent être impliqués, mais que l'effet est beaucoup plus net avec les produits cités. L'incidence du diabète chez les patients sous antipsychotiques est 2 fois plus importante que dans la population générale. La résistance à l'insuline induite par ces substances engendre toute une série d'autres problèmes dont, notamment, le syndrome des ovaires multipolykystiques.

Les effets sur le système sympathique

De nombreux antipsychotiques dont la chlorpromazine, la clozapine et la quétiapine se lient également aux récepteurs du système sympathique, occasionnant une sédation et une diminution de la pression sanguine. Pour cette raison, le traitement doit débuter avec de faibles doses que l'on augmentera progressivement.

La chute de la tension due aux antipsychotiques passe en général inaperçue. Dans la plupart des cas, elle ne se manifeste que par une légère accentuation de la sensation de vertige que nous pouvons tous ressentir quand nous nous levons trop rapidement de notre chaise ou sautons hors du lit (hypotension orthostatique). Cependant, occasionnellement, cette chute de tension peut être plus forte et causer un évanouissement ou une chute s'accompagnant de contusions, de plaies ou même de fractures. Si de tels problèmes sont suspectés, le traitement doit être modifié.

Les effets combinés de la sédation et d'une chute de tension font que la prescription de hautes doses de chlorpromazine, de quétiapine, d'olanzapine ou de clozapine constitue un risque lorsqu'elle se fait en situation aiguë sans surveillance étroite. Même dans les salles de psychiatrie avec un staff en nombre suffisant, les patients encourent des risques de chutes et d'accidents. Les personnes âgées en maison de repos présentent un risque équivalent avec des doses beaucoup plus faibles.

L'action sur le système sympathique peut aussi donner des palpitations ou ce qui pourrait être confondu avec des attaques de panique (quand le patient se rend compte que son cœur bat trop vite ou irrégulièrement). Ceci est en général sans danger, bien que cela puisse paraître très inquiétant. Cependant, ces effets, bien que généralement légers, montrent que ces drogues ont un effet de stimulation cardiaque qui peut être néfaste lors de leur administration en injection à hautes doses. C'est ce qui pourrait expliquer les cas de mort subite chez des patients sous contrainte ayant reçu des doses massives d'antipsychotiques.

Un autre effet qui, chez les hommes, pourrait être en partie lié à l'effet sur le système sympathique est l'incapacité à maintenir une érection (voir la section 8). Cet effet, comme les autres symptômes décrits plus haut, est réversible à l'arrêt du traitement. Finalement, les effets sur le système sympathique peuvent engendrer des difficultés pour uriner et de la constipation. Cela peut aller d'une sensation inconfortable

de vessie pleine à des troubles de la miction (avec un démarrage plus lent et une miction plus longue à arrêter), et jusqu'à la rétention urinaire. Bien que plus présentes chez les personnes âgées présentant des problèmes de prostate, ces difficultés peuvent concerner n'importe qui, même les jeunes femmes. Auparavant, on les incluait dans les effets anticholinergiques de ces médicaments, mais il est devenu clair à présent qu'ils sont d'origine sympathique.

Les effets sur le système sympathique peuvent provoquer une constipation tenace et douloureuse. Les médecins peuvent passer à côté ou considérer ce problème comme insignifiant. Mais la rétention urinaire et la constipation peuvent avoir des effets marqués sur nos états mentaux, puisque les systèmes de vigilance de notre cerveau sont équipés pour prêter plus d'attention aux menaces intérieures qu'aux menaces extérieures.

Les effets anticholinergiques

L'olanzapine et la chlorpromazine ont aussi des effets anticholinergiques importants, tout comme les autres antipsychotiques. La conséquence la plus commune sera la sécheresse de bouche, qui peut dans certains cas être sévère et s'accompagner d'une sécheresse nasale inconfortable.

Les effets anticholinergiques peuvent entraîner une vision trouble ; dès lors, toute dégradation apparente de la vision ne pourra pas être testée par un ophtalmologue tant que la médication n'aura pas été interrompue.

Les antipsychotiques sont habituellement prescrits pour diminuer l'agitation, réduire le délire et freiner les hallucinations. Néanmoins, dans certains cas et surtout chez les personnes âgées, les effets anticholinergiques de la chlorpromazine, par exemple, peuvent provoquer de l'agitation, de la confusion et des hallucinations.

Les effets anticholinergiques légers disparaissent en général avec le temps. S'ils deviennent invalidants et ne s'estompent pas après quelques jours, il faut modifier la médication ou l'interrompre.

La soif : la potomanie

Plus de 20 % des personnes sous antipsychotiques à long terme boivent en quantités excessives de l'eau, des boissons sucrées, du thé ou du café. On ne sait pas exactement si ceci est dû à la sécheresse de bouche induite par les antipsychotiques ou si le médicament en lui-même est directement responsable de ces ingestions excessives. Cette potomanie, quand elle est de plus associée au tabagisme, peut poser des problèmes. En effet, les patients sous antipsychotiques ont tendance à fumer plus que la moyenne, soit parce que fumer permet d'occuper une journée ennuyeuse, soit parce que le fait de fumer apaise certains effets indésirables de ces médicaments. Quoi qu'il en soit, la nicotine diminue le volume d'urine excrétée et peut produire chez les patients qui ingèrent trop de liquides une intoxication à l'eau qui se manifeste notamment par de la désorientation et des convulsions.

La sédation et l'excitation

Bien qu'ils soient nettement moins sédatifs que les barbituriques, cet effet des antipsychotiques provenant de leur action sur les systèmes sympathique et histaminique peut être très utile dans certains cas, en particulier pour induire le sommeil.

Dans d'autres cas, le patient préférera un antipsychotique non sédatif. Une sédation marquée peut interférer avec les activités habituelles, notamment la conduite d'un véhicule.

En raison de la croyance répandue que les antipsychotiques sont plutôt sédatifs, les effets de ces produits sur le degré d'excitation sont paradoxaux et parfois surprenants. Quand ils sont donnés à faibles doses, il peut être nécessaire de proposer une prise matinale pour éviter qu'une prise le soir n'interfère avec le sommeil.

Même lorsqu'ils sont prescrits à des doses plus importantes le soir, les antipsychotiques peuvent provoquer l'endormissement, mais suivi d'un sommeil de très mauvaise qualité. Les gens ayant arrêté leur traitement témoignent généralement du fait qu'ils ont retrouvé un sommeil plus profond.

Ces effets peuvent varier d'un individu à l'autre ou d'une substance à l'autre. La même dose d'antipsychotique donnée à un patient le soir peut le rendre insomniaque alors qu'une autre personne ressentira un effet sédatif. L'olanzapine, la quétiapine, la clozapine, la chlorpromazine et la lévopromazine sont plus sédatives que les autres antipsychotiques.

Les effets indésirables sexuels

Il y a eu une certaine discrétion concernant les effets indésirables sexuels des antipsychotiques. Les quelques études qui ont été entreprises jusqu'à récemment montrent que ces effets peuvent affecter plus de 50 % des individus, et il semble que cela soit encore une sous-estimation.

L'effet le plus communément rapporté chez les hommes est l'incapacité à maintenir une érection, ou alors un retard ou une impossibilité d'éjaculer. Ces effets peuvent apparaître chez plus de 50 % des hommes sous antipsychotiques et sont probablement dose-dépendants. Ce qui veut dire qu'ils seront moins fréquents à des doses plus faibles. L'effet opposé, l'érection involontaire et qui se maintient (priapisme), ainsi que des éjaculations involontaires ont aussi été rapportés.

La diminution de la libido est également très fréquente, probablement en partie liée au syndrome de démotivation. On rapporte également des changements dans la qualité des orgasmes, bien que ce que cela recouvre exactement ne soit pas clairement spécifié.

Chez les femmes, une diminution de la libido, une modification de la qualité des orgasmes ou de l'anorgasmie sont aussi présentes mais, en général, les effets des antipsychotiques sur la sexualité féminine sont encore moins pris en compte que chez les hommes [41] (voir la section 8).

Les éruptions cutanées

Toutes les substances peuvent provoquer des rashs cutanés d'un type ou d'un autre. Les réactions allergiques, notamment, sont fréquentes. En cas de réaction sévère, le traitement devrait être interrompu. Ce rash peut alors disparaître en 24 à 48 h. On passera à un autre antipsychotique si le traitement doit être maintenu.

La chlorpromazine et les autres antipsychotiques provoquent une photosensibilisation qui se manifeste par un risque accru de coup de soleil lors d'une exposition de quelque durée que ce soit. Dans les cas sévères, la médication devra être

interrompue. Un prurit inconfortable peut aussi apparaître, probablement lié à un ictère qui peut débuter quelques semaines après le début du traitement et qui est réversible à l'arrêt du traitement.

L'agressivité et l'impatience

Les antipsychotiques sont si fréquemment prescrits pour contrôler l'agressivité qu'il est difficilement imaginable pour le personnel des équipes de santé mentale d'accepter qu'ils puissent aussi la déclencher. Ceci pourrait s'expliquer par l'émergence d'une akathisie. Les patients décrivent souvent qu'ils se sentent plus impatients, irritables et susceptibles de devenir totalement incontrôlables. Quelle qu'en soit la cause, alors qu'il n'y a aucune étude démontrant que les antipsychotiques peuvent causer de l'agressivité et de l'impatience, les firmes pharmaceutiques en paraissent convaincues et ont repris ce terme dans les effets indésirables inscrits dans les notices qui accompagnent la plupart des médicaments de cette classe. Les études réalisées sur les antidépresseurs apportent certaines confirmations du fait que les médicaments qui induisent de l'akathisie peuvent induire de la violence et des passages à l'acte agressifs [42].

Le syndrome neuroleptique malin

Le syndrome neuroleptique malin (SNM) apparaît habituellement rapidement après l'instauration d'un traitement par neuroleptique. La personne devient raide, fiévreuse et mutique. Si le syndrome n'est pas rapidement détecté, il peut avoir une issue fatale. Le SNM est probablement d'une nature fort proche de la catatonie, qui peut également prendre une forme maligne ou fatale.

Les formes sévères de ce syndrome sont rares et des formes légères peuvent disparaître spontanément. La sévérité est le plus souvent liée à la prise de hautes doses d'antipsychotiques associés à d'autres médicaments auxquels se surajoute un discret syndrome infectieux ou tout autre problème physique. Ce type de réaction survient plus souvent chez les personnes âgées, sans doute parce qu'elles présentent plus souvent des pathologies associées. Notons que même chez les patients qui prennent différents types de médicaments et qui développent un syndrome fiévreux, l'incidence du SNM reste faible.

Les effets cardiovasculaires

À côté des effets aigus des antipsychotiques sur la pression sanguine repris plus haut, ces médicaments ont des effets sur le système cardiovasculaire qui sont l'objet d'une vigilance croissante. L'effet le mieux connu est l'allongement de l'intervalle Q-T à l'électrocardiogramme. La thioridazine est concernée au premier chef ; viennent ensuite le pimozide et enfin le sertindole. Tous peuvent allonger l'intervalle Q-T et potentiellement provoquer des arythmies, raison pour laquelle l'utilisation de ces trois substances a été interrompue ou restreinte à des indications fort limitées. Il apparaît maintenant clairement que de nombreux autres antipsychotiques et antidépresseurs ont des effets similaires. Le problème est que l'on ne sait pas exactement à quel stade l'allongement de l'intervalle Q-T devient dangereux ni quels sont les facteurs de risque associés dans le mode de vie du patient qui aggravent cet effet.

La clozapine et certains des nouveaux produits sont responsables de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) pouvant être mortelle. Elle se manifeste généralement lors des premières semaines de traitement. Ces médicaments sont aussi liés au développement d'une cardiomyopathie (un épaississement excessif du muscle cardiaque) qui peut démarrer après des mois ou des années de traitement et être révélée par une décompensation cardiaque. Bien que la plupart des utilisateurs de clozapine n'aient pas ces problèmes, il est clair qu'il faudrait de façon systématique surveiller la fonction cardiaque des personnes sous antipsychotiques bien plus fréquemment que ce qui est d'usage pour le moment.

Les antipsychotiques sont associés à une multiplication par 6 du risque de thrombose. Ce risque augmente particulièrement s'il existe des facteurs associés tels qu'un âge avancé, l'immobilisation pour une raison ou une autre, la prise concomitante de contraceptifs oraux ou d'autres médicaments qui ont déjà ce type d'effet indésirable.

Enfin, on sait maintenant qu'à la fois les agonistes de la dopamine utilisés dans la maladie de Parkinson et les antagonistes dopaminergiques sont responsables de décompensation cardiorespiratoire, probablement à cause de leurs effets sur la dopamine qui joue un rôle dans la régulation respiratoire et cardiaque. Ce risque concerne particulièrement les personnes âgées.

L'épilepsie

Tous les antipsychotiques peuvent déclencher des crises d'épilepsie chez les individus à risque. Ce risque est faible. Le médicament le moins concerné est l'halopéridol, et le plus potentialisateur est la clozapine.

Le suicide

Ces dernières années, la clozapine a été proposée comme un traitement de choix pour les patients à tendances suicidaires. Les preuves qui sous-tendent cette indication sont très faibles.

Dans les essais cliniques randomisés effectués avant leur mise sur le marché, l'olanzapine et la rispéridone ont montré un risque plus élevé de suicide réussi que les autres substances. La firme Eli Lilly, qui fabrique l'olanzapine, a refusé de communiquer les données concernant le nombre d'actes suicidaires qui se sont produits durant ses essais cliniques.

L'interprétation classique de ce phénomène a été jusqu'à présent que les patients atteints de psychose ou de schizophrénie se suicident parce qu'ils se rendent compte que leur vie future sera dévastée par la maladie.

Si cela peut être vrai dans certains cas, cela ne l'est certainement pas pour la majorité d'entre eux. Le suicide était rare chez les personnes schizophrènes avant la chlorpromazine, ce qui suggère qu'il est, chez de nombreuses personnes, déclenché par une réaction adverse au traitement. Un autre argument qui incrimine l'effet du produit est que le taux de suicide est beaucoup plus élevé lors de l'instauration d'un premier traitement qu'à n'importe quel autre moment. Il peut y avoir de nombreux facteurs qui mènent au suicide tels que l'isolement, l'abus d'alcool et de drogues, mais le facteur médicamenteux est celui sur lequel le prescripteur et le patient

peuvent intervenir rapidement. En conséquence, il faudrait s'assurer avec la plus grande attention que quiconque prenant un antipsychotique prend le bon médicament, à la bonne dose.

Le syndrome de sevrage

Cette question sera traitée en détail dans le chapitre 23. Ce syndrome se manifeste par une série de symptômes neurologiques et d'autres troubles. Tous les problèmes mentionnés plus haut peuvent apparaître dans une phase de sevrage : les dyskinésies, les dystonies se manifestant par des douleurs ou des spasmes, l'akathisie, l'irritabilité, l'agressivité, la tendance suicidaire et les dyskinésies tardives. D'autres symptômes peuvent apparaître tels que l'intolérance au stress, des problèmes d'appétit, des douleurs dans tout le corps – parfois même pendant le brossage des cheveux – et une labilité émotionnelle qui peuvent être pris pour un état dépressif par l'entourage.

Les effets inattendus

Un problème inattendu apparaissant avec la clozapine est l'énurésie (incontinence urinaire) qui peut affecter plus de 1 patient sur 5. L'intérêt de mentionner cet effet étrange, outre qu'il permet la mise en garde des personnes concernées par ce problème particulier, est d'attirer l'attention sur le fait que de nombreux effets étranges peuvent être liés à la prise d'un médicament. Ils ne sont pas toujours repris dans les livres de référence et peuvent ne pas être connus des soignants. Il est donc important de créer une atmosphère qui permette aux patients de parler de ce qu'ils ressentent comme effets, même de ce qui n'est en apparence pas lié au traitement, et de garder un esprit ouvert pour vérifier l'impact de la médication sur le symptôme que le patient décrit. Finalement, ces effets doivent être rapportés à la pharmacovigilance, par exemple, pour rendre compte de ce que les patients peuvent être amenés à supporter comme nouveaux problèmes du simple fait d'être mis sous médication.

Un dernier exemple d'un dommage qui pourrait sembler ne pas être lié à la prise d'antipsychotiques est une perte des dents plus fréquente que dans la population générale. On pourrait penser que ces patients ont plus de chances de se retrouver dans une grande précarité, incapables de se maintenir en bonne santé physique, et donc de conserver une bonne dentition. Mais il y a aussi de bonnes raisons de penser que les antipsychotiques et les antidépresseurs pourraient contribuer à la perte des dents à causes des dyskinésies et des dystonies de la mâchoire qu'ils induisent.

LA GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Différents types de médicaments peuvent être utilisés pour gérer certains effets secondaires des antipsychotiques et notamment les anticholinergiques, les benzodiazépines, le propranolol, les psychostimulants et la tétrabénazine.

Les anticholinergiques

Les médicaments du groupe des anticholinergiques (tableau 3.1) sont souvent utilisés pour soulager les effets indésirables moteurs des antipsychotiques. Ces médicaments ont un effet antagoniste sur l'action d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine (ACh), en

Tableau 3.1 Les médicaments anticholinergiques

DCI	NOM DE SPÉCIALITÉ		
	FRANCE	BELGIQUE/SUISSE	CANADA/ÉTATS-UNIS
Trihexyphénidyl (benzhexol)	Artane®	Artane®/–	Trihex®, Trihexyphen®/Artane®
Benzatropine	–	–/–	–/Cogentin®
Orphénadrine	(Disipal®)	–/–	Norflex®, Orfenace®/Disipal®
Procyclidine	–	Kemadrin®/Kemadrin®	Procyclidine®/Kemadrin®
Bipéridène	Akineton® LP	Akineton®/Akineton® et Akineton® Retard	–/Akineton®

DCI : dénomination commune internationale.

se fixant sur un type de ses récepteurs, les récepteurs muscariniques. Le médecin français Jean-Martin Charcot a été le premier à utiliser une substance anticholinergique, l'atropine, sous forme de belladone, pour traiter la maladie de Parkinson dans les années 1880. Les substances anticholinergiques ont été prescrites jusqu'à récemment pour les problèmes parkinsoniens, mais sont largement supplantées actuellement par l'utilisation de la L-dopa et des agonistes de la dopamine. Cependant, avant l'utilisation généralisée de ces derniers produits, la reconnaissance du fait que la plupart des antipsychotiques provoquaient un syndrome parkinsonien a entraîné l'utilisation des anticholinergiques en routine pour soulager leurs effets indésirables.

La L-dopa et les agonistes dopaminergiques n'ont pas remplacé l'utilisation des médicaments anticholinergiques dans ces indications parce qu'on les a suspectés de pouvoir aggraver la schizophrénie. Il n'y a pas de preuves valables que cela soit le cas. D'autres traitements antiparkinsoniens plus récents mériteraient d'être testés dans cette indication.

À partir des années 1970, les médicaments anticholinergiques ont été prescrits de façon routinière [43] en association avec un antipsychotique dès le début du traitement, avant même que les effets indésirables n'apparaissent. Vu les doses très élevées d'antipsychotiques prescrites à ce moment, c'était presque inévitablement le cas. Cette pratique se justifiait alors par la crainte que l'apparition de ceux-ci ne compromette l'observance thérapeutique du patient. Cela permettait également d'éviter que l'équipe soignante ou le médecin ne soient sollicités quelques heures après le début du traitement par un patient surpris par l'apparition d'une dystonie ou de tout autre symptôme inquiétant. Aujourd'hui, vu l'utilisation de doses nettement plus faibles d'antipsychotiques et de produits moins susceptibles d'induire du parkinsonisme, la prescription en routine d'anticholinergiques n'a plus de raison d'être, d'autant qu'ils ne sont pas dénués, eux-mêmes, d'effets indésirables. Les plus fréquents sont repris dans l'encadré 3.1.

Jusqu'à récemment, la liste des effets indésirables des anticholinergiques incluait les difficultés urinaires, avec une sensation de vessie pleine inconfortable, ou éventuellement de la rétention urinaire. Mais ces symptômes sont maintenant attribués aux effets sur le système sympathique.

Encadré 3.1 Les effets indésirables anticholinergiques les plus fréquents

- La sécheresse de bouche.
- La constipation.
- Les vertiges.
- La vision trouble et le risque de glaucome chez les individus prédisposés.
- En théorie, on pourrait s'attendre à des difficultés d'érection, mais cela pose peu de problèmes en pratique.
- L'amnésie antérograde : les gens sous l'effet de ces médicaments semblent ne pas saisir et ne pas retenir ce qui se passe. Ces problèmes peuvent être comparés à ceux liés à la consommation d'alcool ou de benzodiazépines. Les personnes âgées qui prennent en association des benzodiazépines et des anticholinergiques peuvent avoir une mémoire nettement détériorée, au point de suspecter une démence.
- Les réactions dissociatives (voir le chapitre 5) : celles-ci peuvent inclure de la confusion et de la désorientation.

Il y a un certain nombre de preuves que la prise concomitante d'anticholinergiques puisse augmenter le risque de deux des complications les plus sévères du traitement par antipsychotiques : les dyskinésies tardives et le SNM.

Une autre conséquence de cette utilisation régulière et irréfléchie des anticholinergiques est l'habitude qui a été prise de traiter tous les effets indésirables des antipsychotiques avec ces médicaments alors qu'ils n'ont d'effet que sur certains d'entre eux. Ils améliorent généralement très vite la rigidité, le tremblement et les spasmes musculaires aigus. Dans la plupart des cas, l'akathisie (sauf exceptions), la plupart des dyskinésies et en particulier les dyskinésies tardives n'y répondent pas.

Durant les 30 dernières années, les effets anticholinergiques des antidépresseurs ont été considérés comme un problème. Récemment, des essais cliniques concernant l'utilisation des anticholinergiques dans la dépression ont clairement montré qu'ils ont une action antidépressive. Ce qui n'est pas si surprenant, puisqu'ils sont euphorisants.

Les psychostimulants

Les stimulants sont aussi potentiellement utiles pour traiter les effets indésirables des antipsychotiques. Pendant des années, il était conseillé d'éviter tout particulièrement la prescription de ces médicaments chez des personnes psychotiques, parce qu'on croyait qu'ils risquaient d'aggraver leur pathologie. Grâce à la réfutation de l'hypothèse dopaminergique, il est devenu possible de réenvisager l'utilité de ces substances et d'autres agonistes dopaminergiques tels que l'amantadine. Ce groupe de médicaments sera vu en détail dans la section 4. Les psychostimulants pourraient être particulièrement bénéfiques pour traiter la démotivation induite par les antipsychotiques.

Les benzodiazépines

L'akathisie, le syndrome neuroleptique malin et certaines dystonies répondent bien aux benzodiazépines. Actuellement, dans de nombreuses unités psychiatriques, le lorazépam occupe une place qui était auparavant tenue par les anticholinergiques.

Ils sont régulièrement prescrits lors de l'instauration de traitement. Cette utilisation systématique ne se justifie pas toujours mais pourrait, par pure coïncidence, participer à la réduction de l'incidence des SNM et du développement d'aspects catatoniques chez certains patients.

Les bêtabloquants et l'histamine

Ceux-ci sont parfois prescrits pour soulager l'akathisie [44,45].

La tétrabénazine

La tétrabénazine est un dérivé de la réserpine qui agit au niveau présynaptique. Ceci offre deux possibilités. Premièrement, alors que ce produit est lui-même responsable de dyskinésies, de dystonies et d'akathisie, la plupart des dystonies et des dyskinésies induites par les antipsychotiques sont améliorées par la tétrabénazine. C'est là son indication principale. En outre, la tétrabénazine est aussi un antipsychotique qui ne cause pas de prise de poids et peut être envisagé chez les patients chez lesquels se pose ce type de problème.

Références

1. Healy D. The creation of psychopharmacology. Cambridge, MA : Harvard University Press ; 2002.
2. Johnstone E.C., Crow T.J., Frith C.D., et al. The Northwick Park « functional » psychosis study : diagnosis and treatment. Lancet 1988 ; ii : 119–125.
3. Healy D. Schizophrenia : basic, reactive, release and defect processes. Hum Psychopharm 1990 ; 4 (5) : 101–121.
4. Healy D. D1 and D2 and D3. Br J Psychiatry 1991 ; 159 : 319–324.
5. Chadwick P.J., Lowe C.F. Measurement and modification of delusional beliefs. Br J Clin Psychol 1990 ; 26 : 257–265.
6. Romme M.A.J., Escher S. Accepting voices. London : MIND Publications ; 1994.
7. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P., et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005 ; 353 : 1209–1223.
8. Jones P.B., Barnes T.E., Davies L., et al. Cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study (CUTLASS 1). Arch Gen Psychiatry 2006 ; 63 : 1079–1087.
9. Pilowsky L.S., Ring H., Shine P.J., et al. Rapid tranquillisation. Br J Psychiatry 1992 ; 160 : 831–835.
10. Baldessarini R.J., Cohen B.M., Teicher M.H. Significance of antipsychotic doses and plasma levels in the pharmacological management of the psychoses. Arch Gen Psychiatry 1988 ; 45 : 79–91.
11. Jusic N., Lader M. Post-mortem antipsychotic drug concentrations and unexplained deaths. Br J Psychiatry 1994 ; 165 : 787–791.
12. Thompson C. The use of high-dose antipsychotic medication. Br J Psychiatry 1994 ; 164 : 448–458.
13. Farde L., Wiesel F.A., Halldin C., et al. Central D2 dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. Arch Gen Psychiatry 1988 ; 45 : 71–76.
14. Rifkind A., Doddi S., Karagigi B., et al. Dosage of haloperidol for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1991 ; 48 : 166–170.
15. Van Putten T., Marder S.R., Mintz J. A controlled dose comparison of haloperidol in newly admitted schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 1990 ; 47 : 754–758.
16. Wolkowitz O.M., Pickar D.M. Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia : a review of reappraisal. Am J Psychiatry 1991 ; 148 : 714–726.
17. Fink M., Taylor M.A. Catatonia. Cambridge : Cambridge University Press ; 2003.
18. Foster P. Antipsychotic equivalence. Pharmaceutical Journal 1989 ; 431–432.
19. May P.R., Van Putten T., Yale C., et al. Predicting individual responses to drug treatment in schizophrenia. J Nerv Ment Dis 1976 ; 162 : 177–183.
20. Tranter R., Healy D. Neuroleptic discontinuation syndromes. J Psychopharmacol 1998 ; 12 : 306–311.
21. Gilbert P.L., Harris J., McAdams L.A., et al. Antipsychotic withdrawal in schizophrenic patients : a review of the literature. Arch Gen Psychiatry 1995 ; 52 : 173–188.
22. Day J.C., Bentall R.P., Roberts D., et al. Attitudes towards antipsychotic medication. The impact of clinical variables and relationships with health professionals. Arch Gen Psychiatry 2005 ; 62 : 717–724.

23. Sharp H.M., Healy D., Fear C.F. Symptoms or side-effects ? Methodological hazards and therapeutic principles. Human Psychopharmacology 1998 ; 13 : 467–475.
24. Joukamaa M., Heliovaara M., Knekt P., Aromaa A., Partosalo R., Lehtinen R. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. Br J Psychiatry 2006 ; 188 : 122–127.
25. Saha S., Chant D., McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2007 ; 64 : 1123–1131.
26. Osborn D.J., Levy G., Nazareth Z., et al. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. Arch Gen Psychiatry 2007 ; 64 : 242–249.
27. Beddoe R. Dying for a cure. A memoir of antidepressants, misdiagnosis and madness. Sydney : Random House ; 2007.
28. Watkins J. Healing schizophrenia. Using medication wisely. Melbourne : Michelle Anderson Publishing ; 2006.
29. Vaughan I. Ivan. London : Papermac ; 1986.
30. Cunningham-Owens D.G. A guide to the extrapyramidal side-effects of antipsychotic drugs. Cambridge : Cambridge University Press ; 1999.
31. Healy D., Farquhar G. The immediate effects of droperidol. Hum Psychopharm 1998 ; 13 : 113–120.
32. Healy D., Savage M. Reserpine exhumed. Br J Psychiatry 1998 ; 172 : 376–378.
33. Healy D., Sitting on it. OpenMind 2000 ; March : 18.
34. King D.J. Burke M., Lucas R.A. Antipsychotic drug-induced dysphoria. Br J Psychiatry 1995 ; 167 : 480–482.
35. Jones-Edwards G. An eye-opener. OpenMind 1998 ; September : 12,13,19.
36. Jones-Edwards G. On the receiving end. New Therapist 2000 ; 7 : 40–43.
37. Belmaker R.H., Wald D. Haloperidol in normals. Br J Psychiatry 1977 ; 131 : 222–223.
38. Kendler K.S. A medical student's experience with akathisia. Am J Psychiatry 1976 ; 133 : 454.
39. Drake R.E., Ehrlich J. Suicide attempts associated with akathisia. Am J Psychiatry 1985 ; 142 : 499–501.
40. Healy D., Harris M., Tranter R., et al. Lifetime suicide rates in treated schizophrenia : 1875–1924 and 1994–1998 cohorts compared. Br J Psychiatry 2006 ; 188 : 223–228.
41. Sullivan G., Lukoff D. Sexual side effects of antipsychotic medication : evaluation and interventions. Hosp Comm Psychiatry 1990 ; 41 : 1238–1241.
42. Healy D., Herxheimer A., Menkes D. Antidepressants and violence : Problems at the interface of medicine and law. PLoS Medicine 2006 ; 3 : Sept, DOI : 10.1371/jnal.pmed.0030372.
43. Barnes T.R.E. Comment on the WHO consensus statement. Br J Psychiatry 1990 ; 156 : 413–414.
44. Ayd F.J. Lexicon of psychiatry, neurology and the neurosciences. Baltimore, MD : Williams and Wilkins ; 1995.
45. Bezchlinbnyk-Butler K.Z., Jeffries J.J. Clinical handbook of psychotropic drugs. Toronto : Hogrefe and Huber ; 1995.

CHAPITRE

4

Les antidépresseurs

- **Introduction** 50
- **L'histoire des antidépresseurs** 51
  - Les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase 51
  - Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine 52
  - Quelle est l'utilité des ISRS dans la dépression ? 53
  - Quel type d'action ont les ISRS ? 53
  - Les autres antidépresseurs 54
- **La dépression** 55
  - Les différentes sortes de dépression 57
  - Les traitements non médicamenteux 58
- **Les antidépresseurs sont-ils efficaces ?** 58
  - Combien de temps faut-il poursuivre le traitement ? 61
  - Chimiothérapie ou psychothérapie ? 62
  - Les antidépresseurs induisent-ils une guérison ? 62
- **Les antidépresseurs : que font-ils ?** 63
- **Les antidépresseurs : premier choix ou dernière ressource ?** 65
  - Les antidépresseurs et la chimie du cerveau 65
  - Est-ce que les antidépresseurs bloquent des messages importants ? 66
  - Les antidépresseurs et la capacité à faire face 66
  - Que faire s'il n'y a aucune réponse ? 67
- **Démarrer un traitement par antidépresseurs** 68
  - Les ATC 68
  - Les IMAO 68
  - Les ISRS 68
- **L'arrêt des antidépresseurs** 69
  - La gestion du syndrome de sevrage 70

INTRODUCTION

De tous les médicaments qui agissent sur le cerveau, les antidépresseurs sont ceux dont l'action est la plus difficile à décrire. La première difficulté est de se mettre d'accord sur ce que recouvre le terme « dépression », autrement nommée « trouble de l'humeur ». Les termes « humeur » et « émotions » sont régulièrement confondus. Une manière de les distinguer pourrait être de comparer, par exemple, la relation qui les lie avec celle qui existe entre le climat et le temps qu'il fait ou entre la pédale et les touches du piano. Le climat, qui est stable, est le cadre à l'intérieur duquel le temps qu'il fait varie. Comme les pédales donnent le ton de la mélodie, on pourrait dire que l'humeur donne le cadre au sein duquel les émotions sont modulées. Les troubles de l'humeur seraient, quant à eux, comme un changement de climat plutôt

que des manifestations émotionnelles réactionnelles à un problème particulier. Les antidépresseurs pourraient agir sur le climat général. Bien qu'ayant un effet anxiolytique, ils n'ont généralement pas d'effets directs et immédiats sur un certain type de mauvais temps comme c'est le cas, par exemple, pour les tranquillisants.

Une autre partie du problème réside dans les changements de perceptions concernant la dépression qui ont résulté de l'interaction entre le développement des antidépresseurs et les stratégies déployées par les services marketing des firmes pharmaceutiques pour vendre ces produits. Ces médicaments furent d'abord développés pour traiter des états pathologiques tels que la mélancolie ou la dépression endogène. La frontière entre cet état et la tristesse s'est peu à peu dissipée, raison pour laquelle de nombreuses personnes reçoivent actuellement des prescriptions d'antidépresseurs injustifiées [1]. Cette question sera développée dans le chapitre 29, mais nous permet de situer le cadre de la présente discussion.

Bien que le mode d'action des antidépresseurs reste hypothétique, il est possible de décrire leurs effets indésirables et les risques encourus lorsqu'on les prend ou que l'on s'abstient d'en prendre. Ceci sera repris en détails plus loin. Les différentes classes d'antidépresseurs ont des effets indésirables divers. Pour certaines personnes, les effets varieront peu d'une substance à l'autre alors que pour d'autres, les différences seront considérables.

L'HISTOIRE DES ANTIDÉPRESSEURS

Les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase

L'antidépresseur tricyclique (ATC) [imipramine] et l'inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) [iproniazide] ont été découverts en 1957 respectivement par Roland Kuhn et Nathan Kline [2]. Ces deux chercheurs n'avaient pas d'idées préconçues concernant le fait que ces substances pouvaient avoir une action antidépressive. En effet, Roland Kuhn, les premières fois qu'il administra de l'imipramine à des patients, pensait qu'il était en train de tester un nouvel antipsychotique. À cette époque, on disposait déjà d'un grand nombre de stimulants, tels que les amphétamines, qui n'apportaient pas de bénéfice chez les patients hospitalisés pour des dépressions sévères. Ce à quoi contribuèrent ces deux chercheurs en découvrant ces composés, c'est à rendre apparent un état pathologique qui y répondait. Autrement dit, nous appelons « dépression » les symptômes qui sont traités par les antidépresseurs, mais nous ne connaissons toujours pas la nature de cette pathologie et la façon d'en délimiter les contours. C'est cette construction d'un état pathologique que l'on appelle dépression « majeure » ou « biologique » qui est d'une certaine façon à l'origine de nos difficultés à préciser ce que font les antidépresseurs.

En 1965, Le Medical Research Council (MRC), institut de recherche établi au Royaume-Uni depuis 1913, a tenté de comparer les IMAO et les ATC. La phénelzine, un IMAO, fut comparée à l'imipramine, à l'électroconvulsivothérapie (ECT) et au placebo. L'imipramine et l'ECT montrèrent des résultats supérieurs au placebo et à la phénelzine, la phénelzine n'ayant pas de résultats supérieurs au placebo. Au même moment fut décrit pour la première fois un des risques majeurs liés à l'utilisation des

IMAO : les crises hypertensives graves survenant en cas de prise d'aliments riches en tyramine comme le fromage, par exemple (voir le chapitre 5). Cette découverte a, dès lors, fortement restreint le recours à ces médicaments, laissant une place prépondérante aux ATC pendant une vingtaine d'années. Les recherches ultérieures sur ce dernier groupe de médicaments ont contribué par la suite au développement des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Précisons que dans les études du MRC, la dose de phénelzine administrée était de 45 mg, alors que celles habituellement prescrites aujourd'hui sont de 90 à 120 mg. Les essais cliniques réalisés ultérieurement avec des doses plus adéquates ont démontré l'efficacité des IMAO. Des études génétiques ont mis en évidence que certaines personnes qui vont mieux avec des IMAO ne répondent pas aux ATC, et vice-versa. De même, en clinique, des patients avec un diagnostic tout à fait clair de dépression majeure dont on se serait attendu qu'ils répondent aux ATC, au contraire, n'y répondent pas malgré différents changements de médication dans cette même classe et une longue période de traitement à des doses adéquates. Ces mêmes personnes peuvent soudainement s'améliorer avec des IMAO. L'inverse semble être vrai également. Un type particulier de réponse à l'une ou l'autre classe d'antidépresseurs semble se retrouver au sein d'une même famille.

Ces anciennes substances que nous venons de décrire ne sont quasiment plus utilisées aujourd'hui que dans le cadre hospitalier, pour le traitement de dépressions sévères. Les ISRS, présentés plus bas, sont quant à eux très largement utilisés en première ligne pour des troubles plus légers, mais leur efficacité n'a jamais été attestée pour des cas plus sévères.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Au début des années 1960, on découvrit que les ATC bloquaient la recapture de deux neurotransmetteurs, la noradrénaline et la sérotonine. Par la suite, on observa que les deux premiers ATC, l'amitriptyline et l'imipramine, se scindaient lors de leur métabolisation en de nouveaux composés, la nortryptiline et la désipramine, qui sont eux aussi des antidépresseurs. Certains chercheurs en ont déduit que c'étaient ces derniers composés qui étaient en fait les vrais antidépresseurs, plutôt que les produits de départ.

La nortryptiline et la désipramine bloquent la recapture de la noradrénaline, mais pas celle de la sérotonine, alors que l'imipramine et l'amitriptyline bloquent la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. La conclusion logique fut que la dépression impliquait un trouble du système noradrénergique plutôt que sérotoninergique. Ceci a contribué à échafauder l'hypothèse catécholaminergique de la dépression, qui postulait que la dépression était due à une diminution de la noradrénaline dans le cerveau. Cette croyance a orienté la production de nouveaux antidépresseurs vers l'élaboration de composés qui agiraient spécifiquement sur le système noradrénergique.

Certains cliniciens ont ensuite remarqué que les substances agissant sur le système catécholaminergique semblaient avoir une action bénéfique sur les gens en stimulant leur énergie tandis que l'imipramine et la clomipramine, qui agissaient aussi sur le système sérotoninergique, produisaient un autre effet. D'autres recherches

ont alors été entreprises et, dans les années 1970, Arvid Carlsson mit au point la zimélidine, une substance qui bloquait spécifiquement la recapture de la sérotonine [3]. Ce produit fut écarté en raison de ses effets indésirables importants, mais il ouvrit la voie au développement de nouvelles substances telles que la fluvoxamine, la fluoxétine, la sertraline, le citalopram et la paroxétine.

Le terme « inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine » est un nom de classe qui fut inventé par les spécialistes en marketing chargés de la commercialisation de la paroxétine et ne découle pas d'une catégorisation issue de la recherche scientifique ou clinique. Le terme « sélectif », dans ce cas-ci, signifie que le médicament n'agit pas sur le système noradrénergique, mais ne veut pas dire que le composé est « pur » ou « spécifique ». La paroxétine et les autres ISRS ont, en réalité, des effets tout aussi indifférenciés sur les neurotransmetteurs que les substances plus anciennes. Aucun des ISRS n'a d'effet spécifique uniquement sur le système sérotoninergique. La même remarque s'applique aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), un autre nom de classe issu du marketing.

Quelle est l'utilité des ISRS dans la dépression ?

Précisons d'abord quelques notions.

Premièrement, les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline tels que la désipramine ont montré qu'il n'est pas nécessaire de bloquer la recapture de la sérotonine pour obtenir une action antidépressive.

Deuxièmement, il n'y a pas de corrélation entre l'intensité avec laquelle un ISRS bloque la recapture de la sérotonine et son efficacité dans la dépression.

Troisièmement, les ISRS sont inefficaces dans le traitement des dépressions sévères nécessitant une hospitalisation. Finalement, contrairement à la croyance populaire, il n'existe aucune preuve qu'il y ait une quelconque défaillance du système sérotoninergique chez les patients déprimés.

Quel type d'action ont les ISRS ?

Parmi les anciens antidépresseurs, la clomipramine était celui qui avait le plus d'effets sur le système sérotoninergique et qui semblait en même temps avoir l'action la plus anxiolytique. Elle s'est montrée utile notamment dans les phobies et les troubles obsessionnels [4,5]. Depuis, les ISRS ont reçu une autorisation de mise sur le marché dans des indications telles que la phobie sociale, l'anxiété généralisée, les troubles paniques et les troubles obsessionnels compulsifs. Plus récemment encore, ils ont été commercialisés activement comme anxiolytiques. Ceci suggère que le résultat d'un blocage de la recapture de la sérotonine produit essentiellement un effet anxiolytique plutôt que quoi que ce soit d'autre. C'est ce qui expliquerait leur relative inefficacité dans les cas de dépression sévère qui répondent mieux aux anciens ATC ou à l'ECT.

Les effets anxiolytiques des ISRS, si nous reprenons notre métaphore précédente, s'appliquent à la fois au climat et au temps qu'il fait. L'effet sur le climat peut conduire à la résolution d'un syndrome dépressif léger en quelques jours à quelques semaines.

Les différents types d'antidépresseurs ont des effets variables. Certains peuvent agir en augmentant le niveau d'énergie (inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline)

alors que d'autres produisent un effet anxiolytique (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine). Étant donné que les patients ne réagissent pas tous de la même manière aux différents effets, tout l'art réside dans le fait de trouver le traitement le plus approprié pour chaque patient.

Il est également important de noter que la plupart des ATC et des ISRS dérivent des antihistaminiques et que parmi ces derniers, nombreux ont un effet de recapture de la sérotonine. Ces antihistaminiques peuvent donc être tout autant anxiolytiques que les ISRS, mais peuvent également causer des effets indésirables similaires tels que l'irritabilité, l'agression et même les tendances suicidaires.

Les autres antidépresseurs

La trimipramine, un ATC, n'a pas d'effet inhibiteur ni sur la recapture de la noradrénaline, ni sur celle de la sérotonine. Elle bloque les récepteurs noradrénergiques et sérotoninergiques et produit une action tonique ainsi qu'une amélioration du sommeil et de l'appétit. Ce sont des effets très similaires à ceux de la mirtazapine, de la miansérine, de la cyproheptadine et d'autres produits. Elle présente également des similitudes avec la trazodone et l'agomélatonine.

Le tableau 4.1 reprend les principales classes d'antidépresseurs.

Les médicaments généralement utilisés dans le traitement des troubles bipolaires et dans la prévention des troubles dépressifs récurrents sont aussi employés dans la

Tableau 4.1 Les antidépresseurs

DCI	NOM DE SPÉCIALITÉ		
	FRANCE	BELGIQUE/SUISSE	CANADA/ÉTATS-UNIS
Les antidépresseurs tricycliques			
Amitriptyline	Elavil®, Laroxyl® (Sarotex®)	Redomex®/Tryptizol®, Saroten® Retard, Limbitrol®	Elavil®, Levate®/Elavil®, Endep®
Imipramine	Tofranil®	Tofranil®/Tofranil®	Impril®, Tofranil®/Tofranil®
Nortriptyline	–	Nortrilen®/Nortrilen®	Aventyl®, Norventyl®/Aventyl®
Désipramine	Pertofran®	(Pertofran®)/–	Desipramine®/Pertofrane®, Norpramin®
Clomipramine	Anafranil®	Anafranil®/Anafranil®	Clomicalm®/Anafranil®
Dosulépine	Prothiaden®	Prothiaden®/–	–/–
Doxépine	Sinequan®/Quitaxon®	Sinequan®/Sinquane®	Sinequan®/Adapin®, Sinequan®
Trimipramine	Surmontil®	(Surmontil®)/Surmontil®	–/Surmontil®
Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)			
Phénelzine	–	Nardelzine®/–	Nardil®/Nardil®
Moclobémide	Moclamine®	Aurorix®/Aurorix Moclo® A	Manerix®/–

…/…

Tableau 4.1 Les antidépresseurs (Suite)

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS)			
Citalopram	Seropram®	Cipramil®/Seropram®, Claropram®	Celexa®/Celexa®
Escitalopram	Sipralex®, Seroplex®	Sipralexa®/Cipralex®	Cipralex®/Lexapro®
Fluvoxamine	Floxyfral®	Floxyfral®/Floxyfral®, Flox-ex®	Luvox®/Luvox®
Fluoxétine	Prozac®, Fontex® (Elindra®)	Prozac®, Fluoxone®, Fontex®, Prosimed®/Fluctine®, Fluocim®, Fluoxifar®	Prozac®/Prozac®
Paroxétine	Deroxat®, Parosert®, Divarius®	Seroxat®, Aropax®/Deroxat®, Parexat®, Paronex®	Paxil®/Paxil®
Sertraline	Enlasert®, Zoloft®	Serlain®/Zoloft®	Zoloft®/Zoloft®
Venlafaxine	Effexor®, Elbfaxin®, Trevilor®, Ventamed®, Zenefax®	Efexor®, Vennaxa®/Efexor®	Effexor®/Effexor®
Duloxétine	Cymbalta®, Yentreve®	Cymbalta®/Cymbalta®	Cymbalta®/Cymbalta®
Les autres antidépresseurs			
Bupropione	Zyban® LP, Quomem® LP	Zyban® (sevrage tabagique), Wellbutrin®/Zyban®, Wellbutrin®	Zyban®, Wellbutrin®/ Zyban®, Wellbutrin®
Maprotiline	Ludiomil®	Ludiomil®/Ludiomil®	Maprotiline®/Ludiomil®
Mirtazapine	Norset®	Remergon®/Remeron®	Remeron®/Remeron®
L–tryptophane	–	–/–	–/Trofan®
Réboxétine	–	Edronax®/Edronax®	–/–
Trazodone	(Pragmarel®)	Trazolan®/Trittico®	Desyrel®, Trazorel®/ Desyrel®
Agomélatonine	–	–	–/Valdazoxan®

DCI : dénomination commune internationale. ( ) = retiré du marché

dépression (voir les chapitres 6 et 7). Les benzodiazépines, telles que le diazépam et l'alprazolam, ou les antipsychotiques, comme le flupentixol, sont également prescrits dans cette indication. La buspirone (un agoniste S_{1a} de la sérotonine) a aussi été commercialisée comme antidépresseur.

Certains cas de dépressions majeures répondront à des manipulations du système endocrinien avec de la dexaméthasone, de la mifépristone ou des hormones thyroïdiennes.

L'électroconvulsivothérapie et les électrochocs ont montré leur efficacité sur la dépression majeure quand les antidépresseurs ne donnent pas de résultats ; ils peuvent être utiles pour traiter la manie, la catatonie et certains cas de schizophrénie [6].

LA DÉPRESSION

La découverte des effets psychotropes des antipsychotiques et des benzodiazépines fut simplifiée par le fait que ces substances induisent des effets rapidement observables par le patient et son entourage. Dans le cas des antidépresseurs de première

génération, au contraire, la situation était plus complexe, puisqu'ils n'agissent pleinement qu'après plusieurs semaines et uniquement chez certains patients.

Par ailleurs, leur action sur le psychisme a été découverte par hasard. Ces médicaments ont d'abord été synthétisés sans indications précises, puis testés pour évaluer leurs effets. Notons que ce qui fut observé, à ce moment-là, ne se résume pas au fait qu'ils rendaient les gens tristes plus heureux, comme on aurait tendance à le croire. C'est donc dans un second temps que fut décrit un type particulier de dépression sur lequel ces produits avaient un effet positif. C'est ce qu'on a appelé la dépression « vitale », « biologique » ou encore « endogène » ou « mélancolique ». Il existe de nombreuses descriptions de ce syndrome [7,8] caractérisé par les symptômes repris dans l'encadré 4.1.

Encadré 4.1 Les symptômes principaux d'une dépression vitale

- Une perte d'énergie
- Une perte d'intérêt
- Une sensation physique d'amoindrissement ou de maladie
- Une baisse de la concentration
- Un trouble de l'appétit
- Des troubles du sommeil
- Un ralentissement psychomoteur

Ces symptômes sont d'ordre physique et peuvent être confondus avec ceux de la grippe.

En plus des ces symptômes principaux, d'autres symptômes physiques peuvent se rajouter, tels que :

- le reflux gastro-œsophagien ;
- l'indigestion ;
- la constipation ;
- les ulcères à l'estomac ;
- la peau, la bouche et les cheveux secs ;
- des sensations de picotements ou de piqûres d'aiguille ;
- des douleurs dans tout le corps ;
- des maux de tête ;
- des règles irrégulières.

Quand on examine cette liste, on constate que ce n'est pas la tristesse, la culpabilité ou le désespoir ordinaire ou même sévère qui sont, de prime abord, améliorés par les antidépresseurs. Ces derniers agissent sur des aspects qui n'étaient pas considérés comme caractéristiques de la dépression lorsque le terme commença à être utilisé dans les premières années du XXe siècle.

Donc, ce qui permet, en définitive, d'identifier le type de dépression pour lequel les antidépresseurs sont utiles, serait certains des symptômes physiques repris ci-dessus.

Cependant, la plupart des personnes souffrant de mélancolie présentent également des symptômes psychologiques tels que l'anxiété, le désespoir, le sentiment

d'impuissance, la culpabilité, les ruminations, des idées suicidaires ou des envies de mort. Les antidépresseurs sont habituellement peu utiles chez les individus qui présentent ce type de symptôme en l'absence de symptômes physiques. En d'autres termes, il n'existe pas de « médicaments anti-problèmes psychologiques ou anti-tristesse ».

Le concept de dépression est devenu encore plus confus lorsque l'utilisation des ISRS pour soulager les états anxieux s'est propagée en lieu et place des benzodiazépines (voir la section 5). Dans le but de commercialiser ces nouveaux médicaments, les « indications du Valium® » se sont transformées en « indications du Prozac® ». Les patients qui étaient jusque-là perçus comme anxieux, stressés ou tristes se sont vu attribuer un diagnostic de dépression. Le fait que les gens anxieux puissent être malheureux de leur anxiété a probablement facilité ce déplacement.

Les différentes sortes de dépression

Jusqu'à récemment, on diagnostiquait deux formes de dépression : réactionnelle ou endogène. On pensait que la dépression réactionnelle était la conséquence d'un événement de vie stressant, une forme légère de problèmes psychologiques d'origine anxieuse qui ne nécessitait pas la prise d'antidépresseurs. La dépression endogène, de son côté, était supposée être une maladie mentale plus sévère, de nature biologique, sans élément déclencheur et qui devait impérativement, de l'avis général, être traitée par des médicaments. Cette distinction se basait sur l'utilisation en clinique des électrochocs et des ATC. Les dépressions les plus sévères, et en particulier celles s'accompagnant de symptômes physiques, répondaient de façon significative à ces traitements, tandis que les états anxiodépressifs ou de détresse y répondaient nettement moins. L'hypothèse prévalente était que les dépressions endogènes s'expliquaient par des déséquilibres biochimiques dans le cerveau, alors que les dépressions réactionnelles ou névrotiques étaient de nature psychodynamique.

Ces concepts sont tombés en désuétude quand on a pu démontrer que ce qu'on appelait « dépression endogène » pouvait être déclenché par un événement de vie stressant et que les antidépresseurs amélioraient cliniquement l'état de certaines personnes souffrant de dépression apparemment légère. Les termes « dépression endogène » et « dépression réactionnelle » ont été remplacés, sans que cela constitue un réel progrès, par les catégories de « troubles dépressifs majeurs » et de « dysthymie », ce dernier terme se référant à une souffrance chronique modérée.

L'introduction de critères opérationnels dans le *Manuel statistique et diagnostique* communément appelé DSM est venue compliquer un peu plus ce tableau. Cet outil avait pour but de dépasser, dans le cadre de la recherche, les oppositions entre les tenants d'une étiologie psychodynamique ou biologique de la dépression. Quel que soit notre point de vue théorique, nous sommes supposés désormais pouvoir nous mettre d'accord sur le fait que si quelqu'un réunit cinq des neuf critères parmi un mélange de symptômes physiques et psychologiques repris dans la liste du DSM, alors il souffre d'une dépression. Mais la qualité du regard clinique doit rester déterminante. Prenons par exemple le cas d'une femme enceinte se plaignant d'insomnies, de lassitude et d'anxiété : ces symptômes, bien que faisant partie du spectre de la dépression, ont plus de chances d'être tout simplement liés à la

grossesse. Mais maintenant que les critères de ces différents troubles sont accessibles sur Internet, de nombreuses personnes sont incitées à se dispenser d'un échange avec un clinicien et font un autodiagnostic d'un éventuel trouble dépressif majeur ou d'un syndrome de stress post-traumatique (SSPT), avec peut-être un soupçon de syndrome d'Asperger.

Les traitements non médicamenteux

Les patients recevant des antidépresseurs pour une dépression sévère étaient dans les années 1950, 1960 et 1970 très différents sous bien des aspects des patients qui sont traités actuellement bien plus souvent par des médecins généralistes que par des psychiatres (dans un rapport de 20 pour 1). Quand on étudie ce vaste groupe de dépressions actuelles, on voit clairement qu'elles se résolvent spontanément sans traitement chimique sur une période de temps tournant en moyenne autour de 14 semaines [11–13]. La majorité des mélancolies sévères se résolvent quant à elles en 4 à 6 mois sans traitement.

Il est prouvé que les psychothérapies donnent de bons résultats dans les dépressions qui répondraient également à un traitement par antidépresseurs [9,10]. Les mêmes dépressions répondent donc à divers types d'interventions psychothérapeutiques et médicamenteuses et il serait plus approprié, dès lors, de regarder ces différentes options comme offrant des éléments antidépressifs qui sont efficaces pour certaines personnes et pas d'autres. Tout l'« art » de la thérapie sera de trouver la bonne procédure pour chaque personne en particulier.

LES ANTIDÉPRESSEURS SONT-ILS EFFICACES ?

On tient généralement – à tort – pour acquis que les essais cliniques randomisés (*randomized controlled trials* [RCT]) apportent les preuves qu'un traitement fonctionne. Les RCT n'ont pas été élaborés dans cet objectif. Ils sont initialement conçus pour exclure les traitements inutiles ou même dangereux. Pour ceux qui sont efficaces à coup sûr, tels que la pénicilline pour l'endocardite bactérienne, ces études sont inutiles. Nous sommes dans une situation bien plus incertaine quand leurs conclusions ne permettent ni de dire qu'un produit ne fait rien, ni d'affirmer qu'il permet de redonner une bonne santé à un nombre significatif de personnes.

Une méta-analyse récente de la FDA (Food and Drug Administration) compilant les données de toutes les études cliniques concernant les antidépresseurs (figure 4.1) suggère qu'approximativement 50 % des patients inclus dans les études cliniques sur les antidépresseurs connaissent une amélioration de leur score mesurée sur l'échelle de la dépression de Hamilton, contre 40 % chez les patients qui ont reçu un placebo [14].

Une différence statistiquement significative entre la substance active et le placebo est considérée comme une preuve que la substance fonctionne. Mais, pratiquement, si les études portent sur un nombre suffisamment important de patients, même une différence mineure de 1 ou 2 points sur une échelle d'évaluation peut être considérée comme statistiquement significative. En conséquence, un médicament quelque peu sédatif ou tranquillisant peut apparaître comme un « traitement » de la dépression

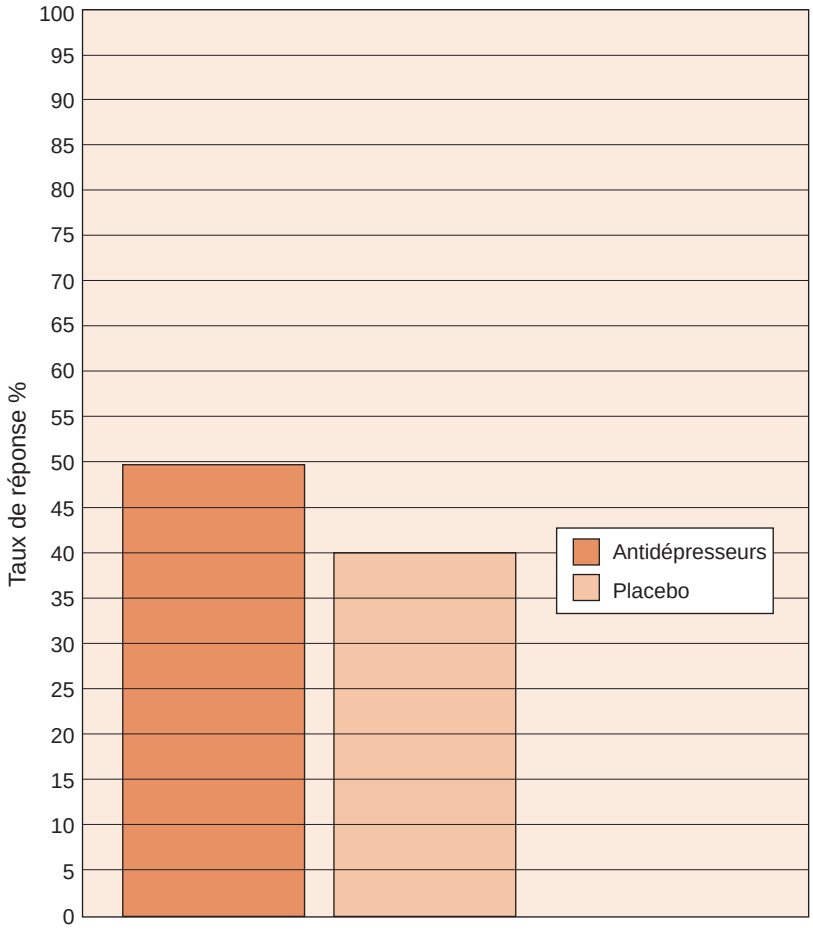

Figure 4.1 Antidépresseurs versus placebo.

si l'échelle d'évaluation comporte des items quantifiant l'anxiété ou la qualité du sommeil.

De la même façon, il pourrait tout aussi bien être possible de prouver que la nicotine, les benzodiazépines, les antihistaminiques, la plupart des psychostimulants, la plupart des antipsychotiques et certains anticonvulsivants sont des « antidépresseurs ». Il existe en effet des RCT pour plusieurs de ces substances qui prouvent leur efficacité sur l'anxiété et/ou la dépression.

La différence fondamentale entre ces divers groupes de substances et les médicaments que l'on considère comme des « antidépresseurs » provient du fait que ces derniers ont été récemment brevetés pour le traitement de la dépression alors que les autres produits comme la nicotine ou les antihistaminiques ne pourraient plus l'être. Les antipsychotiques et les anticonvulsivants sont quant à eux destinés à cibler d'autres marchés.

Ces constatations plaident contre l'hypothétique déséquilibre des neurotransmetteurs cérébraux supposé être corrigé spécifiquement par les antidépresseurs. Personne n'oserait en effet prétendre que la nicotine, le méthylphénidate, les benzodiazépines ou les antipsychotiques agiraient en rétablissant un équilibre. Cette

hypothèse du déséquilibre biochimique cérébral n'est rien d'autre qu'un mythe soutenu par le marketing des firmes pharmaceutiques. Voilà encore un avatar de la biomythologie qu'il faut considérer de la même façon que l'hypothèse de la stabilisation de la dopamine décrite dans le chapitre 2. À l'inverse des essais cliniques réalisés dans d'autres champs de la médecine, ceux qui concernent les antidépresseurs ne prouvent pas que des vies humaines peuvent être sauvées ou que les patients reprennent plus vite leur travail. Les données recueillies nous apportent au mieux des preuves que ces substances peuvent avoir un effet, ce qu'on pourrait traduire en disant qu'elles fonctionnent chez certaines personnes.

Une autre façon de lire ces résultats serait de les utiliser pour tenter de quantifier la part de la contribution des antidépresseurs dans un traitement.

Prenons comme point de départ la réponse au placebo. Elle peut s'interpréter en tenant compte du fait que l'évolution naturelle d'une dépression tend vers une amélioration spontanée en quelques semaines chez un grand nombre de personnes et que la plupart du temps, des conseils pertinents portant sur les habitudes de vie des patients (nutrition, hygiène de vie, consommation d'alcool, qualité de vie au travail et difficultés relationnelles) produiront déjà une amélioration.

On peut supposer aussi qu'un patient réagira plus positivement s'il se sent écouté et soigné par un expert, surtout si ce praticien croit qu'il lui prescrit une substance dont l'efficacité sur la restauration d'un équilibre chimique cérébral est démontrée. Et ce même si ce déséquilibre est un mythe et que la substance est un placebo. Tous ces facteurs apparaissent dans la partie du graphique qui quantifie l'effet placebo, même s'il n'est pas possible de les évaluer distinctement (par exemple : quelle est la part de l'évolution naturelle par rapport au changement de style de vie…).

Tous ces facteurs contribuent aussi à l'amélioration du patient qui prend une substance active, et se retrouvent également dans le graphique concernant l'efficacité de celle-ci.

Mais contrairement à la difficulté précédente pour scinder les différentes composantes de l'effet placebo, les RCT nous permettent de mesurer distinctement la valeur ajoutée du médicament dans l'amélioration clinique d'un groupe de patients.

Dans la figure 4.2, l'effet spécifique du médicament peut se calculer comme suit :

$$50\ \% - 40\ \% = 10\ \%$$

Ce qui veut dire que 4 patients traités sur 5 soit 80 % des patients traités l'auraient été avec succès par le seul effet du placebo, et que 20 % des patients qui ont connu une amélioration le doivent à un effet direct du médicament.

Le nombre de sujets à traiter (NST ou *number needed to treat* [NNT]) pour observer un effet spécifique du médicament est dans ce cas de :

$$1/10\ \% = 10$$

Le taux d'amélioration des patients sous placebo est de 40 %. Dès lors, le NST pour le groupe placebo est de :

$$1/40\ \% = 2{,}5$$

Ce qui veut dire que 2 patients sur 5 répondent au placebo.

Alors qu'ils comprennent ce fait en théorie, dans la pratique, les cliniciens ou leurs patients ne semblent pas percevoir que les améliorations constatées ne sont pas attribuables à la substance active. Ils interprètent alors de facto celles-ci comme une preuve de l'efficacité du médicament.

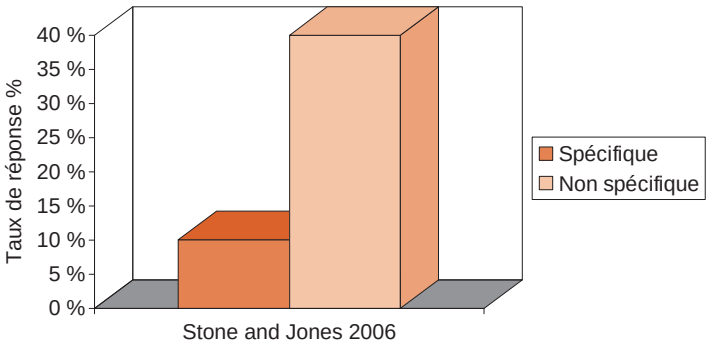

Figure 4.2 Les composants de la réponse thérapeutique : médicament spécifique versus placebo non spécifique.

Cette constatation théorique devrait *se traduire* dans la pratique clinique par un recours plus fréquent au placebo ou par un attentisme prudent avant de prescrire les médicaments en cause. En cas de réponse positive, le clinicien devrait informer le patient que l'amélioration pourrait être induite par autre chose que le médicament.

Les ambiguïtés que nous venons de décrire proviennent de la croyance simpliste que les médicaments « fonctionnent ».

Même si, dans certains essais cliniques, une série de substances depuis la réserpine en 1955 jusqu'aux ISRS plus récemment ont montré globalement des effets positifs, on a pu observer dans ces mêmes études qu'une certaine proportion de personnes n'en tirait aucun bénéfice ou pouvait même devenir suicidaires. Ceci n'est pas aussi contradictoire qu'il y paraît si on tient compte du fait que lorsqu'on teste une substance à grande échelle, il est quasi impossible de dire qu'elle n'apporte aucun bénéfice. Mais ce qui nous induit en erreur, c'est que sur la base de cette hypothèse fragile d'une éventuelle efficacité, les experts et les revues scientifiques vont affirmer que le nouveau composé fonctionne avec un niveau de preuve suffisant, même si l'observation clinique et les perceptions des patients prouvent au contraire qu'il peut causer de la dépression et une augmentation du risque suicidaire. Si on regarde les figures 4.1 et 4.2, on peut même se demander si la balance bénéfices/risques est favorable ou, autrement dit, si le produit fait plus de bien que de mal. À l'inverse de ce que l'on constaterait dans des essais cliniques concernant les antidépresseurs et les antipsychotiques, on observe une surmortalité dans le groupe qui prend la substance active par rapport à celui qui reçoit un placebo. Ce ne serait évidemment pas le cas dans des études testant l'efficacité de la pénicilline dans la pneumonie. Par ailleurs, jusqu'à présent, nous n'avons aucun moyen de savoir si un patient qui se présente à notre consultation va réagir positivement à telle ou telle classe d'antidépresseurs. Il est probable que plus de la moitié des patients reçoivent une médication qui ne leur est pas adaptée.

Combien de temps faut-il poursuivre le traitement ?

Ces dernières années s'est répandue l'idée que la plupart des gens devaient rester sous antidépresseurs jusqu'à la fin de leur vie. Ceci peut être vrai dans quelques cas de dépressions récurrentes sévères, mais s'avère entièrement faux dans la majorité

des cas de dépression. Dans les années 1990, une étude a suggéré qu'il serait prudent de maintenir un traitement antidépresseur pendant une période de 3 à 6 mois après l'amélioration des symptômes. Étant donné qu'une dépression dure en moyenne 3 à 4 mois, même quand elle n'est pas traitée, les approches thérapeutiques ne devraient pas dépasser une durée de 3 à 6 mois.

L'arrêt immédiat des antidépresseurs juste après la récupération ne pose pas de problème dans la majorité des cas. Le risque de rechute augmente chez un individu en fonction du nombre d'épisodes précédents et de la sévérité de ceux-ci. Ce n'est que s'il y a eu un certain nombre d'épisodes antérieurs bien identifiés et suffisamment sévères pour justifier une hospitalisation que le maintien d'un patient sous traitement continuel pourrait être envisagé. Cette tendance actuelle à proposer un traitement à vie est due d'une part au fait que les patients et les cliniciens croient de manière erronée que c'est le traitement qui est responsable de la réponse clinique plutôt que le placebo, et d'autre part au syndrome de sevrage causé par l'arrêt des antidépresseurs. Celui-ci peut être sévère et mimer la pathologie traitée au départ et a certainement, dans bien des cas, amené à la fois les patients et leurs médecins à penser que le traitement devait être maintenu.

Chimiothérapie ou psychothérapie ?

Les données issues des essais cliniques randomisés suggèrent que dans bien des cas ni les médicaments, ni la psychothérapie ne sont nécessaires. Une période d'attente vigilante peut faire l'affaire. L'activité physique, une vie structurée faite de choix raisonnables peuvent jouer un rôle dans l'amélioration des troubles dépressifs. En comparaison des médicaments, les psychothérapies ont le net avantage de ne pas produire, en principe, d'effets indésirables ou de sevrage. Gardons à l'esprit que même si une dépression a été améliorée par la psychothérapie seule, une rechute est possible. En ce sens, les psychothérapies ne sont pas plus curatives que les antidépresseurs. Dans les cas de dépressions très sévères, les électrochocs et les anciens antidépresseurs qui combinent différents types d'action peuvent avoir un effet nettement supérieur. Même dans les dépressions psychotiques, il est important de noter qu'une amélioration spontanée se produira dans les 6 mois. Les ISRS, quant à eux, sont inefficaces dans la dépression sévère ou la mélancolie.

Quelques nuances doivent néanmoins être envisagées. D'abord, pour ce qui est des dépressions légères à modérées, il n'est pas toujours possible ou souhaitable de se passer de médicament. Ensuite, vous pouvez mal supporter un ISRS, un certain type de thérapie peut ne pas vous convenir et l'attente vigilante ne pas être suivie d'amélioration. Ceci implique qu'il faut rester ouvert à d'autres possibilités que celle que l'on a tentée en premier lieu. Dans les cas de dépression qui ne répondent pas à un quelconque traitement après un délai d'attente, une combinaison des deux – médicament et thérapie – peut être la meilleure option, si tant est que le médicament soit le bon et que l'approche thérapeutique convienne. Les mécanismes d'action des deux types d'intervention semblent complémentaires dans un tel cas [2].

Les antidépresseurs induisent-ils une guérison ?

Beaucoup de gens pensent que les antidépresseurs et les électrochocs ne soignent rien, mais ne font que supprimer les symptômes ou atténuer les réactions liées à un

trauma jusqu'à ce que l'individu récupère spontanément. Néanmoins, les effets des antidépresseurs, de ce point de vue, sont complexes. Dans le cas d'une dépression majeure ou d'une mélancolie, le traitement pourrait d'une certaine façon être considéré comme curatif. Avec ce type de dépression, beaucoup de gens n'auront qu'un seul épisode grave dans leur vie. Alors que chez d'autres, la dépression majeure ressemble à une maladie physique chronique puisqu'elle disparaît mais revient de façon récurrente, même si chaque épisode a été correctement traité. Dans les dépressions modérées persistantes, le bénéfice des antidépresseurs est moins net. En dehors de ces dépressions récurrentes ou de la dysthymie, la dépression ne présente pas le caractère inéluctable d'une maladie coronarienne ou d'une arthrite rhumatoïde.

Même lorsqu'il soigne le trouble pour lequel il est prescrit, des rechutes sont possibles sous traitement. Cette question rejoint la problématique de la dépendance qui sera traitée plus loin.

Finalement, les antidépresseurs pourraient aussi exercer leurs effets sur des gens qui sont stressés plutôt que déprimés. En usage continu, les ISRS peuvent, par exemple, produire un effet apaisant chez des personnes qui subissent des stress de différents types tels que celui lié aux conditions de travail. Mais se pose alors la question de savoir si ces personnes doivent tenter de modifier cette situation ou prendre des antidépresseurs.

Quoi qu'il en soit, ne nous cantonnons pas à une position romantique qui serait de penser que l'absence de recours aux antidépresseurs est toujours la bonne solution.

LES ANTIDÉPRESSEURS : QUE FONT-ILS ?

Les principales hypothèses au sujet du mécanisme d'action des antidépresseurs sur la biologie du cerveau se sont concentrées sur leurs effets sur la noradrénaline et la sérotonine, menant aux théories des amines qui furent proposées en 1965. Celles-ci étaient basées sur l'idée que les médicaments qui abaissent le taux de noradrénaline ou de sérotonine dans le cerveau pouvaient favoriser le déclenchement d'une dépression et que ce que nous appelons actuellement des antidépresseurs semblait augmenter le niveau de ces neurotransmetteurs. Ces théories ont dominé les débats au sujet de la dépression dans les livres de vulgarisation ou dans les magazines féminins, contribuant à perpétuer le discours sur le déséquilibre biochimique. En réalité, malgré 40 années de recherches, il n'y a toujours aucune théorie explicative convaincante de la dépression et aucune preuve qu'un tel déséquilibre existe. Ces médicaments agissent bien sur les systèmes sérotoninergique et noradrénergique, mais cela ne veut pas dire qu'il existe un dysfonctionnement de ces systèmes dans la dépression.

Ce manque d'explications convaincantes concernant ce qui est à l'origine de la dépression amène nombre de gens à douter de l'intérêt de prendre des antidépresseurs. Il faut garder à l'esprit que les questions de savoir si les antidépresseurs agissent et comment ils agissent sont complètement distinctes. Donc, bien qu'il y ait peu de consensus sur le mécanisme à l'œuvre dans la dépression, des preuves montrent qu'ils peuvent aider certaines personnes.

Sur le plan clinique, pendant les 2 premières semaines, on prétend souvent que les antidépresseurs ont peu d'actions en dehors des effets indésirables. Les changements qui apparaissent s'installent progressivement.

On assiste habituellement à une augmentation progressive de l'énergie, à un regain d'intérêt, à une discrète augmentation de l'appétit et à une amélioration du sommeil. Ceci évolue graduellement et de façon inconstante avec, par exemple, une bonne nuit de sommeil suivie d'une mauvaise nuit. Comme la lente transition entre deux saisons, pour reprendre l'analogie avec le climat utilisée plus haut.

L'amélioration de la tristesse, du désespoir, de la culpabilité et des idées suicidaires semble en grande partie se produire en réaction aux changements du sommeil, de l'énergie et de l'intérêt. Parfois, le sommeil s'améliore, l'énergie et l'intérêt augmentent mais l'individu reste démoralisé. La tentation dans ces cas-là est d'augmenter la dose d'antidépresseur, ce qui produit rarement l'effet escompté.

Ceci étant dit, nous avons récemment fait l'expérience de donner des antidépresseurs à des volontaires sains avec des résultats surprenants. Leurs effets peuvent être désagréables pour les uns mais agréables pour d'autres. D'abord, quand la substance convenait à une personne sans trouble psychique, celle-ci pouvait se sentir « mieux que bien ». Cela peut aller de l'effet tonique de certains ATC, qui apportent une amélioration presque immédiate du sommeil et de l'appétit, à l'effet apaisant et anxiolytique des ISRS ou à l'effet d'augmentation de l'initiative et de l'énergie des substances qui agissent sur le système noradrénergique. Alors que l'on estime que « surmonter » une dépression prend en général plusieurs semaines, si on y prête attention, les effets bénéfiques des antidépresseurs apparaîtront souvent dans les 48 h [15].

Ceci démontre un certain nombre de choses. L'une d'entre elles est que le fait d'avoir appelé ces produits « antidépresseurs » nous induit en erreur. Ces médicaments ont un effet sur une large série d'états psychiques et de fonctions physiologiques, même chez des personnes en parfaite santé. Ensuite, les effets bénéfiques comme les effets indésirables des antidépresseurs apparaissent tous en quelques jours plutôt qu'en quelques semaines. Sachant qu'il y a 1 chance sur 2 qu'une personne ait reçu un médicament qui ne lui convient pas, les premiers jours et semaines doivent être contrôlés très attentivement. Quarante pour cent des patients ne prennent pas leurs médicaments plus de quelques semaines, et ceci provient sans doute du fait qu'ils ne voient pas leur état s'améliorer.

Ce que nous venons de décrire va à l'encontre de la vision habituelle des antidépresseurs, qui les présente comme ayant une action décalée dans le temps et en cela différente des autres substances ayant une action immédiate sur le cerveau telles que le thé, le café, la nicotine ou l'alcool, les antipsychotiques ou les tranquillisants mineurs, ou encore la marijuana. Ce que tout le monde s'accorde à décrire comme une action à court terme évidente, ce sont les effets indésirables. Le fait de dire que ce que les personnes voient arriver après 2 semaines ou plus, c'est la perception de l'amélioration de leur dépression pourrait réconcilier les points de vue mais, bien avant cela, il est possible pour une personne de dire si le médicament lui convient ou non.

Ces considérations vont aussi à l'encontre de la croyance dominante qui est que les antidépresseurs n'agissent que chez les patients déprimés. En cela, ils seraient différents du café, du thé, des antipsychotiques qui ont la même action sur tous

les individus, qu'ils présentent ou non des troubles mentaux. Dans le cas des antidépresseurs, cependant, la complexité de ce que l'on observe peut être liée aux effets que ces médicaments ont sur la personnalité. Déjà dans le premier article sur l'imipramine, et jusque dans le récent *Listening to Prozac*, il est fait mention de patients allant « mieux que bien » tandis qu'en moyenne, les médicaments semblent rarement plus efficaces que le placebo. Cette question sur l'interaction entre le type de personnalité et le médicament reste pour le moment relativement peu explorée.

Ces effets, cependant, sont assez subtils comparés aux effets du thé, de l'alcool, des benzodiazépines et des antipsychotiques et en conséquence de cela, peu de gens se posent la question de savoir ce que fait réellement un médicament lorsqu'il contribue à améliorer l'état d'une personne déprimée, ou ce que nous attendons exactement comme effet d'un produit pour que la personne se sente bien. L'hypothèse habituelle que tous les antidépresseurs produiraient un même effet quel que soit le système cérébral sur lequel ils agissent est tout à fait fausse.

Pour terminer, notons que de nombreux antidépresseurs de l'ancienne génération pris à doses toxiques peuvent avoir des conséquences mortelles. Ce qui est beaucoup plus rare avec les produits plus récents.

LES ANTIDÉPRESSEURS : PREMIER CHOIX OU DERNIÈRE RESSOURCE ?

Étant donné que beaucoup de dépressions guérissent naturellement et que les psychothérapies sont souvent efficaces, les gens pourraient-ils se passer complètement d'antidépresseurs ? Ceux qui veulent éviter que leur utilisation ne se banalise emploient souvent trois types d'objection. Le premier est que les antidépresseurs pourraient altérer la chimie du cerveau. Le deuxième est que ces produits bloqueraient la neurotransmission de messages dans le cerveau et qu'on n'en connaît pas les conséquences. Le dernier est que les antidépresseurs pourraient interférer avec le développement de la capacité naturelle à faire face aux agents stressants.

Les antidépresseurs et la chimie du cerveau

Les antidépresseurs agissent sur un nombre important de récepteurs dans le cerveau. Mais aussi, de façon mystérieuse, ils modifient certains récepteurs neuronaux sur lesquels les substances elles-mêmes ne se fixent pas. Est-ce que ceci peut prédisposer certains individus qui prennent ces médicaments à d'autres épisodes de dépression en rendant ces personnes chimiquement instables ?

La réponse communément admise à cette question est non. À l'inverse, d'autres substances qui agissent sur le cerveau, la plupart des antidépresseurs à l'exception de certains ISRS, ont un effet relativement faible sur les récepteurs auxquels elles se fixent. Elles n'exercent ni action vigoureuse, ni blocage étendu. Les modifications qu'elles amènent semblent être de l'ordre de celles qui se produisent de toute façon lors des rythmes circadiens. Comparés aux effets de la caféine, des tranquillisants et de l'alcool par exemple, ceux des antidépresseurs ont moins de chance de pousser les systèmes cérébraux au-delà du niveau normal des variations circadiennes.

En revanche, la dépression sévère (qui fait rarement partie des dépressions prises en charge par les soins de première ligne) peut aussi induire des modifications dans le fonctionnement du cerveau. Par exemple, les dépressions sévères peuvent augmenter le niveau des hormones de stress comme le cortisol. Une augmentation prolongée de celui-ci fixe le mécanisme central de contrôle à un niveau plus élevé, ce qui va à son tour élever le taux de cortisol, même si la personne n'est pas déprimée. Ce mécanisme, avec le temps, entraîne des pertes neuronales et un vieillissement prématuré.

À cause de ce qui vient d'être décrit à propos du cortisol et d'autres mécanismes, les dépressions sévères prolongées peuvent prédisposer à des rechutes et à des épisodes plus sévères. Ces dépressions sévères semblent également augmenter le risque de cancer et d'infections. De plus, la présence d'un syndrome dépressif après une crise cardiaque est un facteur prédictif d'une moins bonne récupération et d'une diminution de l'espérance de vie dans l'année qui suit [16]. Dès lors, laisser la maladie sans traitement pourrait ne pas être une solution aussi naturelle et saine qu'il y paraît. En revanche, prescrire des antidépresseurs pour des états qui vont se résoudre spontanément ou font partie de la souffrance existentielle normale va poser, comme nous le verrons plus loin, tout autant de problèmes.

Est-ce que les antidépresseurs bloquent des messages importants ?

Une autre raison avancée pour ne pas donner d'antidépresseurs est basée sur les hypothèses biochimiques de leur fonctionnement. L'argument est qu'ils bloqueraient le flux d'impulsions allant d'un neurone à l'autre, ce qui pourrait être potentiellement problématique. Cependant, les messages chimiques et les messages psychologiques ne sont pas comparables. Avec l'âge, les quantités de neurotransmetteurs qui se répandent dans notre cerveau diminuent mais, psychologiquement, nous restons, à peu près, les mêmes. Ceci étant dit, l'utilisation massive d'antidépresseurs soulève des questions intéressantes sur la nature du soi qui reste actuellement étrangement inexplorée [17].

Les antidépresseurs et la capacité à faire face

Un troisième argument est que si les antidépresseurs suppriment ou plutôt interrompent un épisode dépressif, les individus ne pourront pas acquérir les capacités à faire face qui sont nécessaires pour traverser une dépression, et vont dès lors rester vulnérables à des épisodes dépressifs ultérieurs. Les épisodes suivants auront, alors, plus de chances de devoir être traités chimiquement.

Cet argument pourrait être valable pour les états qu'on appelle « dépressions mineures », des états de mal de vivre qui sont traités par des antidépresseurs. Mais pour ce qui est des épisodes de dépressions majeures, il faut garder à l'esprit que plus ils sont sévères et de longue durée, plus ils ont tendance à être démoralisants. Ce découragement ne disparaît pas avec les antidépresseurs mais bien quand la dépression sous-jacente se résout, et ce d'autant plus que celle-ci n'aura pas été particulièrement sévère et de longue durée.

Nous récupérons tous spontanément, mais pas parce que nous aurions développé de nouvelles capacités à faire face. Notre anxiété et notre démoralisation s'estompent quand nous sommes revenus à notre état de base.

Dans certains cas, quand la dépression a été trop sévère, les antidépresseurs peuvent améliorer le sommeil, les troubles de l'appétit et augmenter le niveau d'énergie mais laissent la personne en souffrance, malheureuse et avec une perte d'estime de soi qui peut être plus ou moins permanente. Cette situation, si elle se maintient, peut précipiter de nouveaux épisodes.

Dès lors, il faudrait faire tout ce que nous pouvons pour éviter cette démoralisation. Le meilleur moyen pour y parvenir est de faire en sorte que la dépression soit aussi brève et légère que possible. S'il apparaît que le trouble ne sera pas bref et de résolution spontanée, il faudra intervenir pour préserver les capacités actuelles à faire face en privilégiant une intervention de type psychosocial plutôt que de se cantonner à augmenter les doses d'antidépresseurs.

Ceci étant dit, les personnes qui prennent des antidépresseurs et dont la dépression se résout ne devraient pas conclure que si elles ont récupéré leur confiance en elles, elles ne le doivent qu'aux seuls antidépresseurs. Cela les mènerait à penser qu'il leur suffit de continuer à prendre ces antidépresseurs pour rester stables, qu'elles sont plus susceptibles que la moyenne de faire des rechutes et que, dès lors, elles ne peuvent en aucun cas se passer de ce traitement. Le risque ici est qu'elles perdent la confiance en leurs propres ressources à faire face à des nouveaux épisodes de dépression et même en leurs capacités à résoudre des épisodes de difficultés relationnelles banales.

Les gens qui ont récupéré d'une dépression, qu'ils aient été traités ou non par des antidépresseurs, mais surtout si cela a été le cas, auront du mal à supporter le fait d'être normalement malheureux. Nous semblons supposer que si nous sommes soignés, nous devrions être constamment sereins. Le premier mauvais coup du sort après l'interruption des antidépresseurs peut être une source de panique et de reprise du traitement.

Revenir à son état de base implique de supporter à nouveau les fluctuations du moral inhérentes à toute vie humaine. Il faut réapprendre à vivre avec une sensibilité normale. Et de toute façon, même sous médication, nous pouvons encore vivre ces hauts et ces bas.

Que faire s'il n'y a aucune réponse ?

Avant de conclure qu'il n'y a pas de réponse à un antidépresseur qui semble convenir, il faut que la personne ait reçu une dose d'attaque pendant au moins 6 semaines. S'il y a des signes que le médicament n'est pas le bon, un changement de produit aura déjà été tenté. S'il n'y a pas de réponse après tout ce temps, différentes possibilités s'offrent à nous :

- changer pour un autre type d'antidépresseur, surtout s'il y a la moindre indication que l'actuel ne convient pas ;
- augmenter les doses, si certains facteurs biologiques signalent la nécessité d'adapter la posologie vers le haut (voir « Démarrer un traitement par antidépresseurs ») ;
- ajouter une intervention psychosociale : les dépressions « biologiques » résistantes nécessitent, en général, le recours à des interventions psychosociales ;
- combiner un antidépresseur, par exemple un ATC avec un IMAO ou du lithium ou alors un ISRS avec de la mirtazapine ou du lithium. Ceci s'appelle une « stratégie d'augmentation », et ne devrait se pratiquer que dans un dispositif hospitalier ;

- interrompre complètement l'antidépresseur, parce que même si la personne présente une souffrance psychique et est démoralisée, elle n'a pas le type de problèmes qui répond à un antidépresseur : dans ce cas, la psychothérapie ou une intervention psychosociale peuvent aider ;
- proposer des électrochocs : ceux-ci restent le traitement le plus efficace de la dépression majeure. Aujourd'hui, les électrochocs sont considérés comme le traitement de la dernière chance. Ils ont en fait moins d'effets secondaires que bien d'autres traitements. Ils peuvent être utilisés chez des patients âgés ou après un infarctus, là où les antidépresseurs sont contre-indiqués. Néanmoins, comme traitement de la dernière chance, ils sont souvent donnés de façon inappropriée à des individus qui n'ont pas répondu au médicament et qui n'aurait pas dû recevoir d'antidépresseurs comme traitement de premier choix.

DÉMARRER UN TRAITEMENT PAR ANTIDÉPRESSEURS

Les ATC

La dose habituelle pour la plupart des ATC est de 150 mg par jour. Dans certains cas, il est possible de démarrer d'emblée avec 75 mg et d'augmenter la dose à 150 mg en quelques jours. Pour les autres, il est nécessaire de démarrer avec 25 mg/j et d'augmenter très progressivement. Plus la personne est anxieuse, plus le traitement devra être augmenté graduellement. La dose de 150 mg sera prise en une fois, habituellement avant le coucher.

S'il n'y a pas de réponse avec 150 mg par jour, la dose peut parfois être augmentée jusqu'à 300 mg par jour, en fonction des effets indésirables. Pour la plupart des patients qui ne répondent pas, cette augmentation ne donnera pas de meilleurs résultats, mais quelques cas seront améliorés – peut-être parce que ceux-là présentent une défaillance dans l'absorption du médicament. D'autres facteurs peuvent freiner la récupération et seront dépassés par l'augmentation de la dose, comme par exemple : une augmentation du cortisol plasmatique, un syndrome inflammatoire, un traitement par des contraceptifs oraux ou l'obésité.

Les petites doses d'antidépresseur sont souvent considérées à tort comme n'ayant pas d'effet. Cependant, en pratique clinique, on peut avec 25 mg de dosulépine le soir obtenir des résultats tels qu'une amélioration du sommeil dans les dépressions légères ou l'anxiété.

Les IMAO

La dose efficace de phénelzine est de 60 à 120 mg par jour, de 600 à 900 mg par jour pour le moclobémide en plusieurs prises. Ces médicaments sont souvent prescrits au réveil plutôt qu'au coucher, puisqu'ils sont légèrement stimulants et peuvent interférer avec le sommeil.

Les ISRS

La plupart des ISRS ont été commercialisés en mettant en avant leur facilité d'emploi en une dose unique par jour dès le début du traitement, ce qui a contribué à leur

succès. C'est un avantage, mais aussi un inconvénient. La plupart des gens et particulièrement les gens anxieux ne tolèrent pas bien la quantité de principe actif contenue dans un comprimé ou dans une gélule. Les délégués des firmes pharmaceutiques avertissent les médecins des risques d'un syndrome sérotoninergique du démarrage bien que, publiquement, les compagnies minimisent leur survenue. Cette situation a mené à proposer d'emblée la prescription associée de benzodiazépines pour les premières semaines de traitement. Il existe un certain nombre de témoignages légaux indiquant que les firmes ont adopté cette stratégie de la dose standard en une prise pour tous les patients délibérément, sans tenir compte des preuves que le quart de cette dose pouvait être suffisant pour de nombreuses personnes. Si le traitement est mal toléré les premiers jours, il vaut mieux diminuer la dose.

L'ARRÊT DES ANTIDÉPRESSEURS

Même si le premier rapport constatant un syndrome de sevrage avec les antidépresseurs date de 1961, la certitude que les antidépresseurs n'entraînent aucune dépendance a prévalu pendant 30 ans. Dans leur majorité, les gens continuent à penser qu'il n'existe que de légers troubles ou pas de syndrome de sevrage du tout. Il était souvent admis qu'il pouvait y avoir un effet rebond à l'arrêt des ATC ou des IMAO s'accompagnant d'une production onirique excessive durant un jour ou deux. Mais il est actuellement clair qu'un certain nombre d'individus peuvent devenir physiquement dépendant des antidépresseurs et qu'à l'arrêt, ils auront des difficultés pouvant s'étendre sur quelques jours ou quelques mois. Les réactions de dépendance ont été associées de façon prédominante aux ISRS, mais de nombreux ATC agissant également sur le système sérotoninergique peuvent en être responsables (voir le chapitre 23).

Si démarrer un traitement par antidépresseurs est plus facile avec les ISRS, les arrêter pose plus de difficultés. Il est maintenant évident que les ISRS peuvent causer une dépendance significative chez 10 à 30 % des usagers. Les symptômes les plus importants sont l'anxiété et la dépression (qui peuvent se produire même chez des volontaires sains ayant pris le médicaments durant 2 à 3 semaines) ainsi que des vertiges, des maux de tête, une transpiration abondante, de la fatigue et des nausées, des sensations électriques migrant le long des membres, de la dépersonnalisation et des douleurs musculaires. Ce tableau peut faire penser à une symptomatologie dépressive et dans les premiers essais cliniques, ils étaient confondus avec une rechute de la pathologie traitée [18–20]. Quelqu'un qui n'est pas en mesure de suspecter un syndrome de sevrage par manque d'informations pourra également confondre cet état avec un syndrome grippal.

Personne ne sait jusqu'à présent le nombre exact de personnes qui pourraient être affectées par un syndrome de sevrage significatif. Les patients auxquels le médecin propose de rester toute leur vie sous antidépresseurs pourraient bien être en fait dépendants du médicament au lieu de souffrir d'une maladie chronique.

Les femmes semblent plus affectées que les hommes, de la même façon, comme nous l'avons vu précédemment, qu'elles semblent plus affectées par les dyskinésies tardives. La dépendance et le sevrage peuvent même affecter une personne qui aurait

pris des ISRS pendant une courte période de temps pour des plaintes mineures ne nécessitant pas la prise d'un médicament. Par exemple, ils peuvent se manifester chez un patient traité par ISRS pour un rougissement de la face (« *flushing* ») sans troubles nerveux sous-jacents.

Ce type de dépendance se différencie des autres types d'addiction. Pour un certain nombre d'experts, l'addiction se réfère à un processus par lequel un médicament transforme quelqu'un en junkie, ce que ne font pas les antidépresseurs. Néanmoins, pour la plupart des gens, la dépendance à un médicament signifie qu'on est incapable de l'arrêter pour une raison ou pour une autre. Et dans ce sens, les antidépresseurs sont addictifs.

Le sevrage est probablement lié à un autre phénomène, appelé « *poop-out* » ou tolérance. Celui-ci a été décrit pour la première fois avec les ISRS, peu après leur lancement sur le marché. Ce terme se réfère au fait que dans certains cas, les médicaments semblent ne plus fonctionner et une augmentation de dose est nécessaire pour qu'ils reprennent de l'effet. La preuve du développement d'une tolérance aux antidépresseurs a maintenant été démontrée dans des essais cliniques [21]. Ces points importants concernant la dépendance et le sevrage seront développés plus en détail au chapitre 23.

La gestion du syndrome de sevrage

Les recommandations pour gérer le syndrome de sevrage sont les mêmes que pour tout médicament psychiatrique. Dans tous les cas, les antidépresseurs de n'importe quelle classe doivent être interrompus progressivement. En cas de syndrome de sevrage avéré ou suspecté, la diminution devra être encore plus lente. Une des possibilités est de remplacer l'antidépresseur, si c'est un ISRS, par un ATC ayant un degré moindre d'inhibition de la recapture de la sérotonine, tel que l'imipramine, et de le diminuer très lentement. Une autre possibilité est de remplacer le médicament par de la fluoxétine en gouttes pour diminuer le dosage très graduellement (disponible en France mais pas en Belgique). La longue demi-vie de la fluoxétine, qui est en général un inconvénient, devient utile dans ce cas-ci pour réduire les symptômes de manque. Une question qui reste peu étudiée concerne la façon de gérer les aspects psychologiques du processus de sevrage. Certains d'entre nous, dans des situations comme celle-ci, peuvent avoir, non sans raison, une telle phobie des symptômes de sevrage que même la plus petite variation par rapport à la normale peut les plonger dans le désarroi. On peut tenter de soulager cette phobie par une approche psychothérapeutique, comme pour les autres phobies.

CHAPITRE

5

Les effets indésirables des antidépresseurs

- **Introduction** 71
- **Les effets indésirables des antidépresseurs prêtant à confusion** 75
  - Les effets indésirables dissociatifs 75
  - La dépersonnalisation 76
  - La déréalisation 76
  - Les autres expériences dissociatives 76
  - La confusion et la désorientation 76
  - Les effets indésirables sexuels 77
  - L'émoussement émotionnel 78
  - Les réactions maniaques ou psychotiques 78
  - L'impatience, l'agitation et la surexcitation : l'akathisie 79
  - Les antidépresseurs et le suicide 80
  - Le syndrome sérotoninergique 81
- **Les effets spécifiques des IMAO** 81
  - Les effets liés à la prise concomitante d'aliments riches en tyramine : le « *cheese effect* » 81
- **Les interactions médicamenteuses** 84

INTRODUCTION

Durant les premières semaines sous antidépresseurs, les effets indésirables sont plus manifestes que les effets bénéfiques. Mais si le médicament correspond à la personne qui le prend, les effets indésirables seront légers et supportables. Si, en revanche, son état empire de façon manifeste avec le traitement, celui-ci devra être interrompu et la question de l'indication reposée.

Il est parfois difficile de distinguer les effets du traitement de certains symptômes de la maladie. Tant le médicament que la maladie dépressive peuvent engendrer des symptômes tels qu'une bouche sèche, des céphalées, de l'indigestion, de l'anxiété, de l'insomnie, un sentiment d'irréalité ainsi que des idées suicidaires et de l'agressivité. Cette confusion à propos de la cause des symptômes est remarquablement illustrée dans le livre *Dying for a Cure* de Rebekah Beddoes [22].

Les effets indésirables des antidépresseurs présentent d'autres aspects inhabituels. Dans les dépressions sévères, les individus sont souvent moins sensibles à leur environnement. Ils sentent, goûtent ou entendent de manière moins fine qu'à l'habitude. Trois ou quatre fois la dose habituelle d'un somnifère ne suffit pas à calmer l'insomnie causée par une dépression. En revanche, la même personne, quelques

semaines plus tard, quand elle aura récupéré, sera assommée par une faible dose de ce même produit. Ce qui vient d'être dit ne s'applique pas aux patients avec une forme légère d'anxiété ou de dépression, bien que ce soient eux qui aient le plus de chance de se voir prescrire un antidépresseur. Ceux-là seront, au contraire, plus sensibles aux effets indésirables des antidépresseurs. On voit bien qu'il est complexe de prédire les effets indésirables que pourrait induire un antidépresseur.

De plus, une très grande variabilité de ces effets est constatée selon le type de personnalité ou de groupe ethnique. Par exemple, les Japonais sous inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) peuvent présenter une gynécomastie, alors que ce n'est pas le cas chez les Caucasiens.

Les effets indésirables repris ci-dessous sont les plus typiques. Certains se produisent chez la plupart des gens à un degré variable en fonction de la substance qu'ils prennent, mais ils sont le plus souvent légers et disparaissent en quelques jours. Ces effets indésirables sont pour la plupart réversibles à l'arrêt du médicament.

Comme dans le cas des antipsychotiques, il y a deux sortes d'effets indésirables à prendre en considération : ceux qui sont typiques et faciles à identifier comme tels (la bouche sèche ou la sédation) et ceux qui peuvent donner une fausse impression que la maladie s'aggrave, comme par exemple le fait de se sentir plus nerveux ou d'avoir des sensations étranges, des sentiments de déréalité ou même d'entendre des voix. Ce second type d'effets est celui qui requiert le plus d'attention, puisqu'il engendre le plus de risques.

LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVIDENTS DES ANTIDÉPRESSEURS

La sédation

À peu près tous les antidépresseurs peuvent être plus ou moins sédatifs mais l'amitriptyline, la trimipramine, la mirtazapine et le trazodone le sont plus fortement lors des premières prises. Cette sédation est comparable à celle produite par les anciens antihistaminiques. Un tiers des personnes sont manifestement somnolentes, alors que deux tiers le sont légèrement ou pas du tout. Ces effets peuvent être dérangeants en début de traitement, mais finissent par s'estomper en quelques jours. Chez une minorité de patients, cette sédation peut persister et nécessiter l'arrêt de la prise du médicament, surtout si la conduite d'un véhicule ou l'exécution d'un travail sont compromises.

Avec les ISRS, les patients peuvent se sentir paradoxalement à la fois somnolents et incapables de dormir. Le plus souvent néanmoins, ils seront soit l'un soit l'autre. De cette particularité individuelle dépendra le moment de la journée, matin ou soir, où le médicament doit être pris.

L'hypervigilance

Chez certaines personnes, les antidépresseurs peuvent produire une hypervigilance et provoquer des insomnies. Dans ce cas, il est préférable de prendre la médication le matin. Ceci est plus fréquent avec des antidépresseurs ayant une action sur le système noradrénergique comme la désipramine, la nortriptyline ou la réboxétine.

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) sont plus souvent responsables d'un tel effet que les antidépresseurs tricycliques (ATC). Ils peuvent néanmoins être sédatifs dans certains cas et seront alors pris le soir.

Comme nous l'avons vu plus haut, les ISRS peuvent être stimulants ou sédatifs selon les individus ou, plus rarement, provoquer une somnolence s'accompagnant paradoxalement d'une amélioration des tests cognitifs comparable à ceux d'une personne alerte.

La sécheresse de bouche

La bouche sèche est un effet que l'on retrouve avec tous les antidépresseurs. Ce désagrément est en général léger et s'atténue progressivement. Il pourra néanmoins poser des problèmes à ceux qui doivent parler pendant une longue période de temps. La diminution de la salive rend les dents plus fragiles, ce qui peut être à l'origine de problèmes dentaires. Dans de rares cas, cet effet peut être sévère au point de faire coller la langue au palais et de donner aux muqueuses de la bouche une texture de papier de verre. Le nez également peut être sec et congestionné.

Cet effet indésirable a souvent été imputé à l'action anticholinergique des antidépresseurs. Mais les ISRS, que l'on considère comme ayant peu d'effets anticholinergiques, induisent les mêmes problèmes.

Les chutes de tension

Les ATC, les IMAO et la mirtazapine font chuter la tension sanguine. Chez la plupart d'entre nous, des changements brutaux de position, en sautant hors du lit ou en se levant d'une chaise, peuvent provoquer des étourdissements ou la sensation d'avoir des étoiles devant les yeux. Cette hypotension orthostatique est aggravée par ce type de médication, ce qui entraîne un risque de chutes et de blessures potentiellement graves. Les sujets les plus à risques sont les personnes âgées.

Les palpitations

Les palpitations sont un des effets les plus perturbants des antidépresseurs. Sentir son cœur battre irrégulièrement ou par à-coups suscite de l'inquiétude. Dans la majorité des cas, il s'agit simplement de l'adaptation du cœur à une chute soudaine de la tension qui est sans danger. En revanche, tous les antidépresseurs peuvent avoir des effets nocifs directs sur le cœur, mettant en danger les personnes ayant des pathologies cardiaques préexistantes. Il serait dès lors prudent de ne pas banaliser la survenue de palpitations cardiaques et de proposer une mise au point.

Les troubles urinaires

La plupart des antidépresseurs peuvent induire des troubles urinaires. Dans les cas légers, il sera question d'un léger retard au démarrage de la miction ou d'une sensation inconfortable ou même douloureuse de tension ou de vessie pleine juste au-dessus du pubis. Dans les livres de référence, on ne fait mention de ces troubles que chez les hommes, mais cela peut concerner également les femmes même jeunes. Ces difficultés pour uriner peuvent aller jusqu'à une rétention urinaire, et ceci plus fréquemment chez les hommes qui ont une prostate hypertrophiée.

Dans tous les livres et les articles sur ce sujet, cet effet est imputé aux effets anticholinergiques des ATC. Suite à la mise sur le marché de la réboxétine, qui n'a pas d'effets anticholinergiques, il est devenu évident que les problèmes les plus importants proviennent de l'effet de ces médicaments sur le système noradrénergique. La duloxétine, qui inhibe à la fois la recapture des catécholamines et de la sérotonine, a été commercialisée comme un stabilisateur de la vessie et l'atomoxétine (voir le chapitre 8), qui est utilisée dans le traitement du trouble de l'attention et/ou hyperactivité (TDAH), a aussi été étudiée pour cette même indication.

La sudation

Les antidépresseurs provoquent fréquemment une sudation importante, plus dérangeante quand il fait chaud. Elle est surtout remarquée par les patients lorsqu'ils se réveillent la nuit dans des draps trempés. L'augmentation de la transpiration peut aussi être un symptôme du syndrome sérotoninergique (voir plus bas).

Les secousses et les tremblements

Les personnes sous antidépresseurs peuvent présenter des secousses des mains ou des bras, et ce d'autant plus fréquemment que les doses sont élevées. Ce signe est donc à prendre comme l'indication d'un surdosage. En effet, vu les particularités physiologiques individuelles ou de capacité d'absorption variable, la dose donnée de façon habituelle en clinique peut être trop élevée pour certaines personnes et devra être diminuée si quoi que ce soit indique que c'est le cas.

Globalement, tous les antidépresseurs et les ISRS en particulier peuvent provoquer les mêmes problèmes que ceux causés par les antipsychotiques : les dyskinésies, les dystonies, l'akathisie et tous les symptômes parkinsoniens (voir le chapitre 3).

Ces problèmes seront amplifiés par l'association d'ISRS avec des antipsychotiques, du lithium, du valproate, des analgésiques ou des contraceptifs oraux.

(suite)

Les spasmes et les mouvements involontaires

Tous les antidépresseurs peuvent provoquer des spasmes et des mouvements involontaires (myoclonies) de la tête, des bras ou des jambes. Ceux-ci seront ressentis, le plus fréquemment, dans les jambes et surtout la nuit, mais ils peuvent affecter toutes les parties du corps à n'importe quel moment. Cet effet indésirable n'est généralement pas repris dans les livres sur le sujet, mais peut toucher jusqu'à 10 % des patients. Il a plus de chances d'apparaître avec les médicaments actifs sur le système sérotoninergique et disparaît si on arrête ou modifie le traitement.

Le grincement de dents (bruxisme) et la contracture de la mâchoire (trismus)

Un autre effet indésirable rarement décrit est le grincement des dents. Ce grincement est un phénomène banal chez nombre d'entre nous durant la nuit. Certains antidépresseurs et surtout les ISRS peuvent provoquer de tels grincements durant la journée. S'ils deviennent intenses, ils peuvent être à l'origine de douleurs fortes dans les gencives, nécessitant chez les personnes concernées le retrait provisoire de leur appareil dentaire avec les embarras que cela suscite. Dans les cas les plus sévères, cela entraînera l'érosion des dents.

Ce problème peut avoir deux composantes distinctes :

1 des mouvements anormaux de la mâchoire (dyskinésie) ;

2 une augmentation de la tonicité des muscles de la mâchoire (dystonie).

Dans les formes légères, l'augmentation du tonus est désagréable et est perçue comme une douleur sourde dans la région de la mâchoire. Dans les formes sévères, cela peut mener à une contracture constante de la mâchoire (trismus).

La gorge peut aussi être affectée, causant des symptômes similaires à une infection de la gorge (pharyngite) et compliquant la déglutition par une constriction.

Une autre présentation de ce phénomène est le bâillement involontaire.

Bien que ces effets soient rarement décrits, ils concernent jusqu'à 50 % des patients lors de leur première semaine sous ISRS. Le grincement de dents peut se maintenir pendant toute la durée du traitement et est parfois un signe avant-coureur de dyskinésies tardives qui peuvent amener à envisager l'interruption du traitement.

Les céphalées

Les céphalées sont fréquentes dans la dépression, et il est dès lors difficile de savoir si elles sont causées par les antidépresseurs. La céphalée induite par les antidépresseurs a néanmoins des caractéristiques particulières. Typiquement, elle s'accompagne d'un peu de confusion et de l'impression d'avoir la tête pleine ou en surpression. Elle se différencie en cela de la céphalée de tension que nous pouvons tous éprouver à un moment ou un autre. Il est néanmoins rarement facile de distinguer les deux. Si des céphalées apparaissent ou empirent en début de traitement, il est conseillé de demander une mise au point.

Dans de rares cas, les antidépresseurs peuvent déclencher des crises migraineuses typiques, c'est-à-dire pulsatiles, hémicrâniennes, s'accompagnant d'un trouble de la vue, de nausées ou de vomissements.

Cet effet est lié à l'action de la plupart de ces médicaments sur le système sérotoninergique qui régule le flux sanguin dans la tête et le cerveau. Ces maux de tête sont sans danger, mais peuvent être insupportables à vivre.

Il en est tout autrement des céphalées sévères potentiellement dangereuses causées par les IMAO et la prise concomitante d'aliments contenant de la tyramine (« *cheese effect* »), par du lithium ou par des traitements associant des antidépresseurs et des antipsychotiques, ou encore l'un des deux associé à du lithium.

La vision trouble

Un autre effet de la plupart des antidépresseurs est la vision trouble. Ceci se produit plus particulièrement avec les ATC parce qu'ils ont des effets anticholinergiques plus marqués, mais cela peut aussi apparaître avec les ISRS. Alors que cet effet indésirable est très bien décrit, il occasionne néanmoins d'inutiles visites chez l'oculiste. Un changement de lunettes ne devra se faire qu'à condition d'avoir vérifié la vue après l'arrêt du traitement.

Les antidépresseurs peuvent aggraver un glaucome chez les personnes prédisposées. Chez les patients pour lesquels le risque était méconnu, cette aggravation se manifestera par une douleur aiguë au niveau des yeux. Dans toutes ces situations, relativement rare, il faudra prescrire un antidépresseur avec très peu ou pas d'effets anticholinergiques.

La prise de poids

La dépression est souvent responsable d'une perte d'appétit et de poids. Un traitement efficace occasionnera donc une certaine prise de poids chez la plupart d'entre nous. Certaines personnes en revanche vont prendre beaucoup plus de poids que prévu, jusqu'à 5 à 10 kg, pour des raisons mal comprises mais clairement liées à la médication. Cet effet sera encore plus important chez ceux qui prennent un antipsychotique ou du lithium en association avec l'antidépresseur.

Auparavant, cette prise de poids était inéluctable, puisque tous les antidépresseurs étaient susceptibles de l'induire. Certains ISRS représentent maintenant une option à court terme parce qu'ils diminuent l'appétit et causent des nausées et des vomissements en début de traitement. Les nausées disparaissent en quelques jours, mais la diminution de l'appétit peut se maintenir un peu plus longtemps. Avec le temps, néanmoins, la prise de poids, parfois très importante, se développe avec tous les ISRS.

Cet effet indésirable direct du médicament est bien connu mais, malgré tout, de nombreuses personnes continuent à l'ignorer et s'acharnent à faire des diètes, encouragées par leur médecin. Leur incapacité à perdre du poids peut être démoralisante en soi.

Les nausées

Tous les antidépresseurs peuvent causer des nausées, des troubles de la digestion, de la constipation et une sensation de ballonnement. Les ISRS sont particulièrement concernés. Jusqu'à 25 % des personnes prenant ces médicaments peuvent ressentir un malaise semblable au mal de mer. Cet effet disparaît en quelques jours. Dans certains cas, il peut persister, être sévère et s'accompagner de vomissements. Le médicament doit dès lors être arrêté. Ce problème survient avec une plus grande fréquence dans les populations asiatiques.

Les éruptions et les infections

Tous les médicaments peuvent être responsables de réactions d'hypersensibilité idiosyncrasiques. Le plus souvent, elles prennent la forme d'éruptions cutanées qui sont sans gravité et réversibles à l'arrêt du traitement.

Les fièvres récurrentes sont des effets indésirables plus graves qui s'accompagnent d'une pharyngite et de douleurs dans la bouche. Un test sanguin peut être nécessaire pour exclure une leucopénie pouvant prédisposer aux infections, surtout chez les personnes âgées.

LES EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTIDÉPRESSEURS PRÊTANT À CONFUSION

Les effets indésirables dissociatifs

Les effets indésirables dissociatifs des antidépresseurs comprennent la dépersonnalisation, la déréalisation et d'autres expériences qui peuvent être suffisamment sévères pour provoquer une grande confusion. Le danger de ces expériences dissociatives provient du fait qu'elles peuvent être comprises à la fois par les personnes qui prennent le médicament et leur entourage comme un signe de l'aggravation de la pathologie ou d'une atteinte cérébrale. De telles réactions, mal interprétées, peuvent conduire au suicide (voir plus bas). L'apparition de tels effets, en dehors des risques encourus, va contrecarrer l'effet attendu et est donc une indication d'un changement de traitement. La dépersonnalisation et la déréalisation sont des réactions relativement habituelles avec les antidépresseurs.

La dépersonnalisation

La dépersonnalisation désigne un sentiment étrange et inhabituel de ne plus être soi-même, d'être comme dans un rêve ou dans un environnement flou. Cette sensation irréelle ressemble à ce que beaucoup d'entre nous peuvent ressentir lors d'une prestation particulière (examen, interview, performance publique), lorsqu'une part de nous semble fonctionner de façon automatique sans maîtrise totale de la situation.

La déréalisation

La déréalisation désigne des impressions et des perceptions similaires à celles de la dépersonnalisation mais qui, dans ce cas-ci, s'appliquent au monde qui nous entoure plutôt qu'à nous-mêmes. Dans cet état, le monde semble étrange et irréel. Tout peut sembler très lointain ou mis en scène, comme si la personne était spectatrice plutôt qu'actrice de sa vie. Ces sensations apparaissent dans des états anxieux, mais aussi dans la dépression. Si elles surviennent pour la première fois ou s'aggravent après le début du traitement antidépresseur, celui-ci devrait être interrompu. Cet effet disparaîtra alors en quelques heures ou tout au plus après quelques jours. Comme pour les palpitations, cette expérience est inquiétante mais n'est pas dangereuse en elle-même.

Les autres expériences dissociatives

- L'impression d'un ralentissement du temps.
- Les expériences de déjà-vu.
- Les cauchemars hyperréalistes ou rêves lucides : le rêveur a l'impression d'être réveillé.
- Les expériences extracorporelles.
- L'amnésie. Dans certains cas, les personnes sous antidépresseurs peuvent avoir des troubles de la mémoire. En conséquence, dans de tels cas, à l'arrêt du traitement, elles n'arriveront pas à se souvenir de certaines choses qui se sont passées lorsqu'elles étaient sous médication.
- Les hallucinations visuelles et auditives. Elles sont plus fréquentes chez les personnes âgées, mais peuvent survenir chez n'importe qui. Elles sont sans gravité et disparaissent à l'arrêt du traitement. Le seul problème, c'est qu'elles donnent l'impression à celui qui en est atteint que son état s'aggrave et qu'il est en train de devenir fou.

La confusion et la désorientation

La confusion est un effet rare mais grave qui peut apparaître chez certaines personnes quel que soit leur âge, surtout chez les personnes âgées. On peut la rapprocher de la dépersonnalisation mais, dans le cas de cette dernière, l'individu a conscience que quelque chose ne va pas et est capable de se comporter de façon adéquate aux yeux des autres. La confusion, quant à elle, est un état plus sévère où il devient évident pour l'entourage que quelque chose ne tourne pas rond. La personne affectée peut être désorientée et en conséquence fort agitée, au point de représenter un danger pour elle-même et pour les autres.

Parfois et plus particulièrement chez les personnes âgées, des hallucinations causées par des ATC ou des IMAO se combinent avec cette confusion. Ce tableau peut

ressembler à un délire floride. Le diagnostic différentiel avec une pathologie mentale se fait par un arrêt de la médication, qui sera suivi d'une récupération rapide lorsqu'il s'agit d'un effet indésirable.

Les effets indésirables sexuels

Les effets indésirables sexuels des médicaments psychotropes seront détaillés dans la section 8, mais sont inclus ici parce que ces troubles sont à tort susceptibles d'être interprétés par les individus déprimés comme un échec personnel qui aggrave encore leur sentiment de dévalorisation.

Chez les hommes, les antidépresseurs peuvent causer une baisse de la libido, des difficultés à maintenir une érection et/ou à éjaculer. Le nombre de personnes concernées est semble-t-il plus élevé qu'on ne le pensait auparavant. En effet, on estime que cet effet affecte notablement jusqu'à 50 % des personnes prenant des ATC ou des IMAO, et bien plus de 50 % de ceux qui prennent des ISRS. Ces effets peuvent être à ce point perturbants qu'ils entraînent un arrêt spontané de la médication. Le retard dans l'éjaculation est un effet, notamment des ISRS, qui peut néanmoins se montrer utile chez les hommes souffrant d'éjaculation précoce.

Un retard pour atteindre l'orgasme ou l'éjaculation est l'effet le plus immédiat et le plus évident. La difficulté à avoir ou à maintenir une érection apparaît avec le temps et dépendra de la dose. La diminution de la libido a mis plus de temps à être reconnue, puisqu'elle fait partie des aspects fréquents de la dépression sévère. Mais depuis que ces médicaments sont utilisés de façon massive et pour des indications hors dépression, cet effet est devenu manifeste.

Les effets indésirables sexuels sont mieux documentés pour la classe des ISRS. Ils peuvent causer des difficultés chez plus de 80 % des hommes. Quand ils sont pris dans le but d'améliorer des symptômes obsessionnels invalidants, les patients peuvent accepter ces troubles sexuels parce qu'en contrepartie, ils observent une diminution de leurs symptômes. Ceux-ci seront plus supportables si on interrompt le traitement durant de courtes périodes de temps, par exemple le week-end. En effet, ces symptômes sexuels s'atténuent en général quasi instantanément avec l'interruption du traitement.

Dans quelques cas, le traitement peut aussi avoir des effets persistants sur la libido et le fonctionnement sexuel. Ils ont été appelés « dysfonctionnements sexuels persistants induits par les ISRS » (DSIS). Ils ont d'abord été observés chez des personnes, qui malgré le fait qu'elles avaient arrêté leur médication, voyaient ces difficultés perdurer. En général, les DSIS débutent lorsque le patient est sous traitement mais à ce moment-là, il pense à tort, et cela lui est confirmé par le médecin, que ces symptômes s'interrompront dès l'arrêt du traitement [23]. Leur fréquence est encore inconnue. Ils peuvent se produire chez les hommes aussi bien que chez les femmes. Ce syndrome se manifeste par une baisse de la libido, une anorgasmie et une anesthésie génitale qui pourraient durer, à des degrés divers, pendant des mois voire des années après l'arrêt du traitement. Il est difficile d'estimer la proportion de gens qui récupéreront complètement et il n'existe pas de traitement connu. Les difficultés sexuelles et le syndrome DSIS, en particulier, devraient, vu ces incertitudes, nous inquiéter particulièrement en cas de prescription d'antidépresseur chez des enfants prépubères ou des adolescents.

Durant le sevrage d'ISRS ou d'ATC tels que la clomipramine, un effet opposé peut se produire, c'est-à-dire des éjaculations ou des orgasmes non souhaités, répétés et spontanés, à la fois chez les hommes et chez les femmes.

Un autre effet indésirable, observé en premier lieu avec la trazodone, est le priapisme, une érection qui se prolonge au-delà de la « normale ». Dans les cas légers, il peut être perçu comme un aspect positif, mais dans certains cas, l'érection peut être si intense qu'elle devient douloureuse et se maintenir jusqu'à 12 à 24 h, jusqu'à causer des dommages permanents du pénis. Au delà de 4 h, une intervention médicale doit être envisagée.

Tous les antidépresseurs peuvent induire une incapacité à atteindre l'orgasme chez la femme, de la même façon qu'ils inhibent l'éjaculation chez l'homme. Il n'y a pas de raison de penser que ceci se produit moins fréquemment chez les femmes que chez les hommes. Ils peuvent tous réduire la libido chez les femmes tandis que la trazodone a tendance à l'augmenter chez les hommes.

On observe aussi, chez les femmes, des troubles de l'intensité et de la fréquence des règles, ainsi qu'une modification de la taille et de la consistance des seins.

L'émoussement émotionnel

Les ISRS sont avant tout des substances calmantes avec un effet anxiolytique. Ils rendent les individus moins réactifs aux éléments anxiogènes de leur environnement. Au départ, la personne se sent plus souple, facile à vivre et confiante. Mais quand l'effet est trop prononcé, il peut être mal vécu par la personne parce qu'elle se sent émotionnellement éteinte. Certains patients qui n'ont pas répondu au traitement par une amélioration de l'humeur racontent que bien qu'ils n'arrivent toujours pas à dormir ou à manger, étrangement, ils ne pleurent plus. Les personnes qui vont mieux, quant à elles, se plaignent souvent de ne plus arriver à s'émouvoir en regardant un film ou en écoutant une chanson triste. Elles expriment parfois une impression de lobotomie chimique [24,25].

Dans certains cas, cette perte de sensibilité peut prendre l'allure d'un comportement désinhibé parfois jusqu'à l'extrême. Cet effet est probablement à l'origine de ce qu'on a décrit comme des réactions d'allure maniaque sous ISRS. Il disparaît à l'arrêt du traitement, ce qui ne serait pas le cas avec un vrai virage maniaque. Ces réactions de type maniaque ou psychotique liées aux antidépresseurs seraient actuellement devenues une des causes les plus fréquentes d'admission en service de psychiatrie [26].

Ces effets semblent dose-dépendants. Une dose plus faible réduira l'intensité de l'émoussement émotionnel et le rendra plus supportable. La désinhibition et les réactions psychotiques seront aussi moins fréquentes.

Les réactions maniaques ou psychotiques

Intuitivement, on est amené à penser que les médicaments qui améliorent l'humeur pourraient dépasser leur objectif et induire un état maniaque. Cependant, les électrochocs et le lithium sont tous les deux antidépresseurs et ont en même temps un effet antimaniaque. Les antidépresseurs pourraient peut-être également stabiliser l'humeur. Dans un certain sens, c'est cet argument qui justifie leur utilisation prophylactique. Cette question est traitée plus en détails dans les chapitres 6 et 7.

En dehors de la manie proprement dite, les antidépresseurs pourraient provoquer une désinhibition, un dysfonctionnement émotionnel ou une labilité qui peut être confondue avec la manie, comme décrit plus haut. Il est important de faire la distinction entre un état maniaque avéré et cette hyperactivité induite par un effet stimulant combiné à une légère confusion. Si cette réaction disparaît à l'arrêt du traitement, on pourra considérer cet état comme un effet indésirable.

De nombreux antidépresseurs augmentent la disponibilité de la sérotonine pour les récepteurs post-synaptiques S_2. La stimulation de ces récepteurs peut théoriquement induire un effet de type LSD. Chez certains individus prédisposés, ceci peut déclencher une décompensation psychotique. Quel que soit le mécanisme sous-jacent, des réactions psychotiques ont été constatées dans les essais cliniques réalisés avec tous les ISRS.

L'impatience, l'agitation et la surexcitation : l'akathisie

Cet effet indésirable, fréquent avec les antipsychotiques, n'a pas d'emblée été reconnu avec les antidépresseurs, mais est maintenant communément décrit (voir plus bas le paragraphe sur le suicide). Il peut apparaître dans les heures ou les semaines après le démarrage du traitement.

On traduit habituellement l'akathisie par le terme « impatience », mais cela ne suffit pas à décrire tout ce que cet état implique. Les premières descriptions provenaient des observations de personnes sans troubles mentaux prenant de la réserpine pour traiter des problèmes d'hypertension. Elles mentionnaient les désagréments suivants : « une tension accrue, de l'impatience, de l'insomnie et un sentiment de grand inconfort », « les toutes premières doses rendaient les patients fréquemment anxieux et inquiets », « on note chez eux un sentiment croissant d'étrangeté verbalisé par des expressions telles que : "Je ne me sens pas moi-même" », « le premier jour de traitement, il a réagi par une anxiété marquée et des pleurs puis le second jour, il s'est senti mal, réveillé par des états de panique la nuit, à tel point que sa médication a dû être interrompue » [27].

Ces citations montrent clairement que le mot « surexcitation » qualifie plus correctement ce qui est au cœur de l'akathisie que le terme « impatience ». Ce type de surexcitation semble plus susceptible d'apparaître chez des personnes qui sont déjà d'emblée anxieuses et agitées. Ceci est particulièrement vrai quand des antidépresseurs sont donnés à des patients souffrant d'attaques de panique. Ces patients verront leur état empirer si on débute d'emblée le traitement par une dose de 75 mg d'un ATC ou par 20 mg d'un ISRS. Pour des patients très anxieux, il est donc préférable de démarrer avec de faibles doses et de les augmenter progressivement.

Pour l'entourage, cet effet se manifeste plutôt comme un état de tension apparent que par une impatience. Mais l'akathisie étant un état émotionnel, le vécu subjectif de la personne concernant ce qui lui arrive est ce qui doit être pris en considération de manière prioritaire.

Il est important de distinguer les mouvements anormaux non contrôlés par le sujet, appelés « dyskinésies », de l'akathisie. La différence principale entre l'akathisie et les dyskinésies, quand on est en présence de mouvements anormaux, c'est que la première s'accompagne d'une sensation nette d'excitation et de tension alors que ce n'est pas le cas pour les secondes [28,29].

L'akathisie constatée habituellement avec la prise d'antipsychotiques, qui se traduit par des balancements des pieds ou des jambes, peut aussi s'observer avec des ISRS. Le médicament avec lequel ce phénomène a été le plus souvent décrit est la fluoxétine, mais on peut sans doute l'observer avec tous les médicaments de cette classe.

Les antidépresseurs et le suicide

La dépression en elle-même implique de toute évidence un risque suicidaire. Le moment où les personnes dépressives sont le plus à risque de commettre une tentative de suicide tourne autour du 10e au 14e jour de traitement. La raison souvent invoquée est que la dépression induit un ralentissement psychomoteur chez la personne affectée qui la rend incapable de mettre en œuvre d'éventuelles idées suicidaires. Les antidépresseurs auraient un effet stimulant qui redonne de l'initiative avant d'avoir un effet sur l'humeur, et donc sur les idées suicidaires. Les patients retrouvent alors l'énergie suffisante pour se donner la mort, ce qui leur était impossible quand ils étaient extrêmement ralentis. Cette réaction paradoxale fut d'abord décrite avec le traitement par électrochocs, qui était habituellement réservé au type de patients que l'on vient de décrire. Cette hypothèse n'a plus sa place dans notre pratique clinique actuelle. En effet, les antidépresseurs sont la plupart du temps donnés à des patients avec des dépressions légères à modérées, sans ralentissement psychomoteur. Depuis la fin des années 1950, les cliniciens décrivent des patients qui, sous antidépresseurs, deviennent agités et suicidaires d'une façon inattendue qui ressemble davantage à un effet paradoxal. Il paraît maintenant plus probable que ce soit l'impatience pathologique, la tension, les réactions psychotiques ou dissociatives induites par les antidépresseurs qui expliquent ce risque accru d'actes suicidaires. Notons que de tels passages à l'acte dramatiques s'observent également chez des patients qui ne sont pas dépressifs ou suicidaires au départ comme, par exemple, ceux qui reçoivent des ISRS pour d'autres indications que la dépression. Même des volontaires sains mis sous antidépresseurs peuvent devenir suicidaires.

Une des explications qui a été proposée est que les patients déprimés qui prennent des antidépresseurs confondraient ces effets de dépersonnalisation ou d'excitation avec une aggravation de leur état. Ils pourraient alors se croire incurables malgré le traitement et ne verraient pas d'autre option que le suicide. Ce risque est particulièrement important chez les patients chez lesquels on sent dès le départ une grande agitation mentale. Par ailleurs, l'altération des fonctions sexuelles pourrait aussi aggraver la dépression [30,31]. Quoi qu'il en soit, le fait que certains patients commettraient des actes suicidaires en raison d'une mauvaise interprétation des changements induits par le traitement ne permet pas d'expliquer pourquoi les individus sans troubles mentaux peuvent devenir suicidaires sous ISRS [4,32].

Les ISRS et les autres nouveaux antidépresseurs sont beaucoup moins dangereux en cas d'intoxication volontaire que les composés tricycliques plus anciens. Leur utilisation a donc suscité l'espoir que l'on enregistrerait une chute de l'incidence des suicides réussis. Malheureusement, les essais cliniques ont maintenant démontré de façon récurrente que les ISRS ont doublé le taux de suicides et d'actes suicidaires chez les patients déprimés et chez les anxieux en comparaison avec un placebo

[33,34]. Les anciens antidépresseurs pouvaient également provoquer des suicides, mais le risque était moindre parce qu'ils étaient généralement prescrits sous surveillance à l'hôpital plutôt que lors d'une consultation ambulatoire de première ligne. En conclusion, on constate maintenant que le risque global de suicide avec ces médicaments était moindre qu'avec les ISRS [35,36].

Le syndrome sérotoninergique

Les antidépresseurs et en particulier les ISRS peuvent produire un tableau similaire au syndrome neuroleptique malin (SNM) décrit au chapitre 3. Ce syndrome sérotoninergique peut se présenter sous la forme d'un groupe d'effets indésirables liés à un excès de sérotonine [37–39]. Chacun de ces symptômes pris isolément n'est pas en soi inquiétant, mais c'est leur conjonction qui constitue un syndrome sérotoninergique. Bien que moins grave que le SNM, il doit être pris au sérieux. Son incidence reste actuellement inconnue.

Il se manifeste, dans plus de 40 % des cas, par des myoclonies (secousses et spasmes). Le tremblement des doigts et de la langue, la sudation profuse et les frissons sont présents dans 25 % des cas. Plus de 20 % des personnes peuvent devenir confuses, agitées ou impatientes. Quinze pour cent des gens présentent une hyperréflexie et 10 % de la diarrhée. On sait peu de choses, pour le moment, sur le vécu subjectif lié à cet état.

Le diagnostic de ce syndrome requiert la présence d'au moins trois de ces symptômes. À la différence du SNM, cette situation se résout simplement à l'arrêt du traitement. Dans de rares cas, néanmoins, cet état peut requérir une hospitalisation. On a suspecté ce syndrome d'être à l'origine de quelques décès.

Comme son nom l'indique, on pense qu'il est causé par un excès de sérotonine. Les premières descriptions ont été faites chez des gens ayant reçu une association d'IMAO et d'ATC inhibant la recapture de la sérotonine, tels que la clomipramine. Ce syndrome est devenu plus fréquent avec la mise sur le marché des ISRS. Les ISRS peuvent l'induire lorsqu'ils sont pris seuls, mais le risque est plus élevé lorsqu'ils sont combinés avec d'autres médicaments qui agissent sur le système sérotoninergique.

LES EFFETS SPÉCIFIQUES DES IMAO

Les effets liés à la prise concomitante d'aliments riches en tyramine : le *«cheese effect»*

La consommation de certains aliments riches en tyramine (notamment les fromages forts ou vieillis) lorsque l'on est sous traitement aux IMAO peut entraîner des réactions hypertensives dangereuses. La tyramine est normalement décomposée dans le tube digestif par une enzyme, la monoamine oxydase, et n'entre pas dans le corps telle quelle. Les IMAO, comme leur nom l'indique, inhibent cette enzyme ; la tyramine non détruite est assimilée dans le corps et provoque une augmentation de la tension artérielle. Les signes de ce problème sont : des maux de tête, une raideur de nuque, une transpiration, un rougissement du visage et des vomissements. Le risque majeur d'une crise hypertensive est la survenue d'un accident vasculaire

cérébral. Les décès liés à la prise d'IMAO ont été imputés à cette cause bien que la question soit encore débattue.

Ceci signifie que toute personne prenant des IMAO doit éviter la nourriture contenant de la tyramine, c'est-à-dire tous les fromages et même les plats tels qu'une pizza avec de la mozzarella ou des pâtes avec du parmesan. Une liste des aliments interdits est généralement fournie avec le médicament. La plupart des vins et des bières contiennent un peu de tyramine. Dans la plupart des cas, à l'exception de certains fromages, des harengs saur, du caviar et des saucisses, la quantité de tyramine contenue dans les aliments interdits figurant sur cette liste a peu de chance d'occasionner des problèmes significatifs. Néanmoins, en adoptant un principe de précaution, on considère que tous les aliments contenant de la tyramine doivent être évités. S'interdire tous ces aliments est difficilement compatible avec une vie normale, raison pour laquelle les IMAO ne sont plus utilisés comme antidépresseurs de premier choix.

Prendre des IMAO et par mégarde avaler un peu de fromage avec un peu de vin n'implique pas qu'il faille d'urgence se rendre à l'hôpital. Seule l'apparition de symptômes tels que des maux de tête, de la température ou une raideur de nuque doit susciter l'inquiétude.

Le moclobémide est un IMAO réversible dont la prescription ne doit dès lors pas s'accompagner d'une diète. Le vin et le fromage peuvent être consommés normalement. Seules des quantités largement excessives de ceux-ci pourront occasionner des problèmes.

SITUATIONS PARTICULIÈRES

La grossesse

Il n'existe aucune preuve, pour le moment, que les anciens ATC ou les IMAO puissent être responsables d'une augmentation significative d'anomalies chez le fœtus. Mais ceci pourrait être dû à un manque de données. En effet, ces médicaments n'ont sans doute jamais été utilisés chez un nombre suffisant de femmes pour qu'un éventuel problème ne soit détecté. Si une patiente a un désir de grossesse et que le médicament n'est pas absolument nécessaire, il serait plus prudent de l'arrêter, puisque l'on sait que beaucoup de ces médicaments ont des effets, sur le système sérotoninergique, similaires à ceux des ISRS, qui sont quant à eux tératogènes.

Il est maintenant prouvé que ces derniers sont responsables de malformations cardiaques ou de problèmes pulmonaires, tels que l'hypertension pulmonaire, chez les nouveau-nés [40]. De plus, les naissances prématurées et les nouveau-nés de petits poids à la naissance sont fréquemment associés à la prise de ISRS.

Certains affirment qu'une dépression non traitée peut poser des problèmes plus graves que le traitement et avancent que jusqu'à 20 % des femmes enceintes sont déprimées. Ces affirmations reposent sans doute sur le fait que celles-ci ont régulièrement des problèmes d'appétit et de sommeil, une augmentation de l'anxiété et de l'irritabilité avec une baisse d'énergie. En d'autres mots, elles réunissent tous les critères pour poser un diagnostic de dépression. Mais remplir les critères d'une dépression et être déprimé sont deux choses totalement différentes. Et en pratique, très peu de femmes enceintes qualifiées de dépressives tireront des bénéfices d'un antidépresseur.

Un autre problème lié à la prise d'antidépresseurs pendant la grossesse est le développement d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né après la naissance. Le tableau habituel de celui-ci comporte de l'agitation, de l'irritabilité, des insomnies et un risque de convulsion durant quelques jours. Les ATC et les IMAO passent dans le lait maternel en faibles quantités, mais ceci a peu de conséquences pour le bébé allaité. La fluoxétine et le citalopram sont quant à eux contre-indiqués en cas d'allaitement, tandis que la paroxétine et la sertraline requièrent la plus grande prudence. Tous les ISRS sont susceptibles d'induire un syndrome de sevrage chez le bébé qui en absorbe via le lait maternel.

Les maladies cardiovasculaires

Les antidépresseurs peuvent avoir des effets indésirables sur le cœur, mais ceux-ci sont désormais évitables grâce à la variété de produits disponibles. Chez chacun d'entre nous, les ATC, les IMAO et les ISRS peuvent avoir des effets visibles sur la conduction électrique cardiaque. Ces effets ne sont pas nécessairement dangereux et dans certains troubles cardiaques, ils peuvent parfois même s'avérer utiles.

Néanmoins, chez les personnes qui ont une altération de leur fonction cardiaque, qui récupèrent d'un infarctus récent ou qui souffrent d'angor ou de troubles du rythme cardiaque sévères, les effets des antidépresseurs sont imprédictibles. Chez ceux-là, un bilan cardiaque et une évaluation des risques doivent être réalisés avant le début du traitement. On veillera dans un tel cas à choisir un antidépresseur ayant une cardiotoxicité moindre.

L'épilepsie

En raison de leurs effets sur la conduction électrique, les ATC et les IMAO ont un impact sur le niveau du seuil épileptique. Dans les cas d'épilepsie avérée, ceci peut être bénéfique et diminuer la fréquence des crises.

Mais des problèmes peuvent apparaître à l'arrêt du traitement. La modification des seuils électriques qui se produit à ce moment peut déclencher une crise. L'arrêt pouvant être accidentel, un oubli d'un soir par exemple, ce risque n'est pas négligeable pour une personne épileptique.

Les ISRS ne semblent pas poser ce type de problème.

L'intoxication

En règle générale, malgré la liste inquiétante d'effets secondaires que nous venons de détailler, la prise d'antidépresseurs ne pose pas beaucoup de problèmes lorsqu'ils sont prescrits avec toute l'attention nécessaire.

Le risque majeur avec les antidépresseurs n'est pas tant la prise d'un ATC chez un patient avec une pathologie cardiaque méconnue ou la prise d'un IMAO en association avec du vin ou du fromage, mais l'intoxication volontaire ou involontaire. Ce risque est particulièrement important avec les ATC et les IMAO. Ceux-ci, même à des doses toxiques relativement faibles, peuvent être mortels. Les mécanismes en cause sont soit une interférence avec la conduction cardiaque entraînant des troubles du rythme ou un arrêt cardiaque, soit l'induction de convulsions. Les nouveaux antidépresseurs sont nettement moins dangereux de ce point de vue-là.

La conduite d'un véhicule

Avec l'apparition d'ISRS moins sédatifs, des questions se sont posées sur les altérations du comportement induites par les anciens antidépresseurs, et en particulier leur implication éventuelle dans des accidents de la route [41]. Notons d'abord qu'une dépression sévère non traitée pose probablement autant de problèmes au niveau de la conduite que les effets du traitement. Ensuite, les risques associés aux anciens composés n'ont jamais été clairement établis. De plus, il existe une variabilité interindividuelle considérable en ce qui concerne les effets des psychotropes sur des performances telles que la conduite. Finalement, ce problème est bien moins important dans la réalité quotidienne que celui que pose l'alcool.

Ceci étant dit, les personnes qui reçoivent des cocktails médicamenteux et qui sont visiblement somnolentes, ou celles qui viennent de débuter un traitement ne devraient pas conduire sans évaluer d'abord en toute responsabilité leur capacité à le faire. Ceci concerne tout particulièrement les conducteurs de poids lourds ou de véhicules transportant des passagers.

(suite)

Alors que la responsabilité légale en ce qui concerne ces avertissements repose sur le prescripteur, en pratique, ceux qui sont les mieux placés, en dehors du patient, pour évaluer les risques sont les amis, l'entourage familial et les collègues.

Les fractures

Les ISRS ont été, dans un premier temps, considérés comme le premier choix parmi les antidépresseurs chez les personnes âgées parce qu'ils causaient moins d'hypotension orthostatique et entraînaient dès lors moins de chutes. Or, il semble maintenant que les ISRS aggravent l'ostéoporose et qu'ils sont en cela associés à un plus grand risque de fractures que les médicaments plus anciens [42].

Parmi ces derniers, ceux agissant sur le système sérotoninergique pourraient également poser ce type de problème. Cependant, ces médicaments n'ont jamais été prescrits, comme le sont les ISRS, sur une proportion aussi énorme de la population. Raison pour laquelle cet effet des anciens antidépresseurs n'a pas pu être décelé.

Les hémorragies

L'augmentation des risques de saignements avec les ISRS est un effet indésirable connu depuis les années 1980. Les récepteurs à sérotonine sont de fait beaucoup plus présents dans le sang et dans les intestins que dans le cerveau. Cet effet s'explique par l'inhibition de la recapture de la sérotonine au niveau des plaquettes, ce qui entraîne une libération moindre de la sérotonine nécessaire à l'agrégation plaquettaire.

Le risque d'hémorragie gastro-intestinale est 3 fois plus élevé chez les patients traités par un ISRS que chez ceux ne prenant pas un tel traitement. Ces hémorragies peuvent avoir lieu dans le tube digestif, n'importe où dans le ventre, ou dans le cerveau, sous la forme d'accident vasculaire cérébral. L'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens augmentent aussi les risques de saignements, et la combinaison des ISRS avec ceux-ci multiplie par 6 la fréquence des saignements [43].

LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions médicamenteuses les plus importantes des antidépresseurs sont reprises dans l'encadré 5.1.

Encadré 5.1 Les antidépresseurs et les interactions médicamenteuses

- Les barbituriques, les benzodiazépines, l'alcool et les antipsychotiques peuvent tous augmenter les effets sédatifs des antidépresseurs.
- Les barbituriques, les hormones stéroïdiennes et les contraceptifs oraux peuvent tous diminuer les taux plasmatiques des antidépresseurs.
- L'association d'antidépresseurs et d'antipsychotiques peut augmenter l'incidence des effets secondaires des antipsychotiques.
- Les IMAO peuvent être responsables d'interactions néfastes avec de nombreuses autres substances telles que les sirops pour la toux, les antidouleurs, les antipyrétiques et particulièrement tout médicament contenant de l'éphédrine, de la péthidine, ainsi que les anesthésiants. Les anesthésistes doivent être informés de la prise de tels produits avant toute intervention (même en dentisterie).
- Les IMAO augmentent les effets de l'insuline et des hypoglycémiants. Ceci peut nécessiter soit un changement d'antidépresseur, soit une diminution de la dose de ces deux types de produit.
- Les ISRS et probablement certains ATC interagissent avec l'aspirine et d'autres produits qui augmentent le temps de saignement. Ceci augmente le risque de saignements intestinaux, péritonéaux ou cérébraux.

Références

1. Horwitz A.V., Wakefield J.C. The loss of sadness. How psychiatry transformed normal sorrow into depressive disorder. Oxford : Oxford University Press ; 2007.
2. Healy D. The antidepressant era. Cambridge, MA : Harvard University Press ; 1998.
3. Healy D. Let them eat Prozac. New York : New York University Press ; 2004.
4. Beaumont G. The place of clomipramine in psychopharmacology. J Psychopharmacol 1993 ; 7 : 383–393.
5. Healy D. The marketing of 5HT : depression or anxiety ? Br J Psychiatry 1991 ; 158 : 737–742.
6. Shorter E., Healy D. Shock therapy. A history of electroconvulsive therapy in mental illness. New Brunswick : Rutgers University Press ; 2007.
7. Styron W. Darkness visible. Londres : Jonathan Cape ; 1991.
8. Wolpert L. Malignant sadness. Londres : Faber and Faber ; 2000.
9. Beck A.T. Cognitive therapy and the emotional disorders. New York : International Universities Press ; 1976.
10. Klerman G.L., Weissman M.M, Rounsaville B., et al. Interpersonal therapy of depression. New York : Basic Books ; 1984.
11. Blacker R., Clare A. Depressive disorder in primary care. Br J Psychiatry 1987 ; 150 : 737–751.
12. Kessler R.C., Berglund P., Demler O., et al. The epidemiology of major depressive disorder : results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA 2003 ; 289 : 3095–3105.
13. Spijker J., de Graaf R., Bijl R.V., et al. Duration of major depressive episodes in the general population: results from the Netherlands mental health survey and incidence study (NEMESIS). Br J Psychiatry 2002 ; 181 : 208–212.
14. Stone M., Jones L. Clinical review: Relationship between antidepressant drugs and adult suicidality. p. 31. http:/www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006–4272b1-index.htm, 2006.
15. Tranter R., Healy H., Cattell D., et al. Functional variations in agents differentially selective to monoaminergic systems. Psychol Med 2002 ; 32 : 517–524.
16. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. JAMA 1993 ; 270 : 1819–1825.
17. Gold I., Ollin L. From Descartes to desipramine: psychopharmacology and the self. Transcultural Psychiatry 2009 ; 46 (1), 38–59.
18. Glenmullen J. Prozac backlash. New York : Simon and Schuster ; 2000.
19. Glenmullen J. Coming off antidepressants. Londres : Constable and Robinson ; 2006.
20. Rosenbaum J.F., Fava M., Hoog S.L., et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomised clinical study. Biol Psychiatry 1998 ; 44 : 77–87.
21. Baldessarini R.J., Ghaemi S.N., Viguera A.C. Tolerance in antidepressant treatment. Psychother Psychosom 2002 ; 71 : 177–179.
22. Beddoe R. Dying for a cure. A memoir of antidepressants, misdiagnosis and madness. Sydney : Random House ; 2007.
23. Csoka A., Shipko. Persistent sexual side effects after SSRI discontinuation. Psychother Psychosom 2006 ; 75 (3) : 187–188.
24. Garland E.J., Baerg E.A. A motivational syndrome associated with selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol 2001 ; 11 : 181–186.
25. Hoehn-Saric R., Lipsey J.R., McLeod D.R. Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. J Clin Psychopharmacol 1990 ; 10 : 343–345.
26. Preda A., MacLean R.W., Mazure C.M., et al. Antidepressant associated mania and psychosis resulting in psychiatric admission. J Clin Psychiatry 2001 ; 62 : 30–33.
27. Healy D., Savage M. Reserpine exhumed. Br J Psychiatry 1998 ; 172 : 376–378.
28. Cunningham-Owens D.G. A guide to the extrapyramidal side-effects of antipsychotic drugs. Cambridge : Cambridge University Press ; 1999.
29. Sachdev P. Akathisia. Cambridge : Cambridge University Press ; 1996.
30. Creaney W., Murray I, Healy D. Antidepressant-induced suicidal ideation. Human Psychopharm 1991 ; 6 : 329–332.
31. Healy D. The fluoxetine and suicide controversy. CNS Drugs 1994 ; 1 : 223–231.
32. Healy D. Antidepressant induced suicidality. Prim Care Psychiatry 2000 ; 6 : 23–28.
33. Healy D., Whitaker C.J. Antidepressants and suicide: risk/benefit conundrums. J Psychiatry Neurosci 2003 ; 28 : 331–339.
34. Fergusson D., Doucette S., Cranley-Glass K., et al. The association between suicide attempts and SSRIs: A systematic review of 677 randomized controlled trials representing 85 470 participants. Br Med J 2005 ; 330 : 396–399.
35. Jick S., Dean A.D., Jick H. Antidepressants and suicide. BMJ 1995 ; 310 : 215–218.
36. Donovan S., Clayton A., Beeharry M., et al. Deliberate self-harm and antidepressant drugs. Investigation of a possible link. Br J Psychiatry 2000 ; 177 : 551–556.
37. Dunkley E.J., Isbister G.K., Sibbritt D., et al. The Hunter serotonin toxicity criteria. Q J Med 2003 ; 96 : 635–642.

38. Lejoyeux M., Ades J., Rouillon F. Serotonin syndrome: incidence, symptoms and treatment. CNS Drugs 1994 ; 2 : 132–146.
39. Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry 1991 ; 148 : 705–713.
40. Louik C., Lin A.E., Werler M.M., Hernandez-Diaz S., Mitchell A.A. First trimester use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of birth defects. NEJM 2007 ; 356 : 2675–2683.
41. O'Hanlon J.F. Minimising the risk of traffic accidents due to psychoactive drugs. Prim Care Psychiatry 1995 ; 1 : 77–85.
42. Richards J.B., Papaiannou A., Adcock J.D., et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. Arch Intern Med 2007 ; 167 : 188–194.
43. Loke Y.K., Trivedi A.N., Singh S. Meta-analysis of gastrointestinal bleeds due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Aliment Pharmacol Ther 2008 ; 27 (1) : 31–40.

CHAPITRE

6

La gestion du trouble bipolaire aigu

- **Introduction** 88
  - La manie 90
- **Le lithium** 90
- **Les antipsychotiques dans la manie** 91
  - Le concept de « stabilisateurs de l'humeur » 92
- **Les anticonvulsivants dans la manie** 93
- **La carbamazépine** 93
- **Le valproate de sodium** 94
- **La lamotrigine, la gabapentine et l'oxcarbazépine** 94
- **Le topiramate et la vigabatrine** 95
- **L'acétazolamide** 95
- **L'électroconvulsivothérapie** 96
- **Les benzodiazépines** 96
- **Les antidépresseurs peuvent-ils induire un état maniaque ?** 97
- **La manie de la bipolarité** 98

INTRODUCTION

Un des arguments sur lesquels repose la légitimation de la catégorie des troubles bipolaires telle qu'elle est décrite actuellement est que ceux-ci sont décrits depuis des millénaires et se retrouveraient dans un continuum historique depuis la description de cas dans la Grèce antique, notamment dans les écrits hippocratiques, jusqu'à nos jours. Par extension, des diagnostics rétrospectifs pourraient soi-disant être posés chez des personnages célèbres à toutes les époques.

À y regarder de plus près, ce qu'Hippocrate appelait « manie » ou « frénésie » regroupe une série de cas variés qu'en des termes actuels nous qualifierions d'états confusionnels ou delirium de diverses origines, infectieuses, traumatiques ou toxiques.

L'histoire de ce trouble débute en réalité en 1851, quand Jean-Pierre Falret et Jules Baillarger décrivent chacun indépendamment un trouble bipolaire tel que les individus qui en sont atteints alternent des périodes d'exaltation ou de manie et de dépression. Ce trouble fut appelé « folie circulaire » ou « folie à deux périodes ». Leurs observations servirent de point de départ à l'étude de ce qui fut appelé plus tard « maniacodépression », et actuellement le « trouble bipolaire » [1,2]. En 1896, Émile Kraepelin répartit les pathologies psychiatriques majeures en deux catégories, la folie maniacodépressive et la schizophrénie. La première était avant tout un trouble

de l'humeur, et la seconde un trouble des fonctions cognitives. L'une évoluait par épisodes séparés par de plus ou moins longues périodes de retour à la normale, alors que l'autre avait plus de chances de devenir chronique, une majorité des individus affectés ne récupérant jamais complètement. Cette distinction s'est maintenue jusqu'au milieu des années 1990, c'est-à-dire au moment où différentes compagnies pharmaceutiques ont commencé à commercialiser des stabilisateurs de l'humeur pour traiter les troubles bipolaires, comme nous le verrons plus tard [1].

Dans le groupe des maniacodépressions, Kraepelin incluait tous les troubles de l'humeur, que la personne oscille ou non entre un pôle maniaque et un pôle dépressif. Pour cette raison, jusqu'à récemment, nombre de personnes présentant des épisodes dépressifs récurrents ont été diagnostiquées comme ayant une maladie maniaco-dépressive. Mais depuis les années 1980, une tendance croissante à faire la distinction entre les troubles de l'humeur bipolaires et unipolaires s'est développée. Dans le trouble bipolaire, les individus présentent des épisodes de manie et de dépression, alors que dans les troubles unipolaires, ils ne présentent que des épisodes dépressifs. La manie unipolaire est rare.

Dans les faits, le diagnostic est difficile à poser. En effet, peu d'éléments, en dehors de la présence d'épisodes maniaques, permettent de différencier les troubles bipolaires des troubles unipolaires. Lors des phases dépressives, les deux groupes ne peuvent pas être distingués. Tous deux répondent apparemment au même traitement, bien que cette question soit encore discutée. Il n'existe aucun marqueur biologique qui permettrait de discerner de manière fiable un groupe par rapport à l'autre. En pratique, personne ne sait, au moment du diagnostic, s'il a affaire à un vrai trouble unipolaire ou à un trouble bipolaire qui ne se manifeste que par des épisodes dépressifs.

Certains affirment qu'entre le tiers et la moitié des dépressions sont associées à un épisode de manie à un moment de la vie de l'individu. De plus, les épisodes de dépression « biologique » pourraient être tellement discrets qu'ils passeraient en grande partie inaperçus. L'anamnèse faite auprès du patient concernant ses épisodes de manie ou de dépression ne permet pas toujours de poser un diagnostic. Les partenaires de vie, les parents, les enfants ont parfois une vision plus précise de la gravité et de la durée des périodes d'hyperactivité ou de désinhibition et de dépression. Certains épisodes d'hypomanie seront diagnostiqués rétrospectivement grâce aux histoires racontées par les proches, décrivant clairement un épisode d'exubérance, d'hyperactivité ou de désinhibition qui s'est maintenu de façon constante pendant plusieurs semaines. Ce comportement n'aura au moment même nécessité ni diagnostic, ni hospitalisation.

Actuellement, une autre distinction est également faite entre le trouble bipolaire de type 1, dans lequel la personne a été hospitalisée ou sévèrement invalidée par un épisode maniaque à un certain moment, et le trouble bipolaire de type 2, dans lequel on retrouve une histoire suggérant un épisode d'exaltation chez une personne qui n'a jamais été admise à l'hôpital, ni pour dépression, ni pour un état maniaque. Plus récemment, la possibilité d'identifier des troubles bipolaires de type 3, 4, 5 et 6 ou d'un spectre de troubles bipolaires a été évoquée. Certaines données sont avancées pour argumenter que jusqu'à 5 % de la population pourrait souffrir d'une forme ou une autre de ce trouble.

Lorsqu'un diagnostic classique de maladie maniacodépressive ou d'un des nouveaux troubles bipolaires est clairement posé, le traitement prescrit sera de plus en plus souvent un produit appelé « stabilisateur de l'humeur » plutôt qu'un antidépresseur.

Ce chapitre-ci traite en particulier des médicaments utilisés dans le traitement de la manie proprement dite, et donc de ces stabilisateurs de l'humeur dans cette indication précise. La question de leur effet préventif éventuel sera abordée dans le chapitre 7.

La manie

La majorité des patients présentent, lors d'un état maniaque, une humeur exaltée et euphorique, une mégalomanie et/ou un comportement désinhibé. Ce tableau peut être plus discret chez certains patients qui seront alors juste irritables et paranoïdes. Dans tous les cas, on trouvera une hyperactivité qui est probablement l'élément diagnostique le plus consistant de la manie. Typiquement, on observe aussi un accroissement de l'appétit et une diminution du temps de sommeil.

Il suffit d'un épisode maniaque isolé pour pouvoir poser le diagnostic de trouble bipolaire, selon le *Manuel de diagnostique et de statistique* (mieux connu sous son acronyme anglais : DSM). Mais ce point de vue ne fait pas l'unanimité. Ce n'est, par exemple, pas le cas dans d'autres systèmes de classification, comme la Classification internationale des maladies (International Classification and Disease [ICD]). On peut même affirmer qu'un certain nombre d'épisodes maniaques isolés pourraient faire partie des psychoses aiguës et transitoires (voir le chapitre 2), qui sont des états non récidivants. Certains patients peuvent présenter des épisodes maniaques récurrents séparés par des périodes de plusieurs années et rien n'indique qu'il s'agisse de troubles bipolaires récurrents. Enfin, il est loin d'être évident que les patients atteints d'une dépression ordinaire et qui présentent une réaction « maniaque » à la prise d'un antidépresseur doivent être considérés comme des patients bipolaires.

Pour toutes ces raisons, le traitement de la manie et la possibilité de stabiliser l'humeur devraient être considérés séparément, mais ceci est rarement le cas. Dans le cas d'un épisode probable de manie, il n'y a pas de raison de mettre le patient sous stabilisateurs de l'humeur pour prévenir des épisodes futurs d'un supposé trouble bipolaire. Comme nous allons le voir, ces traitements prétendument prophylactiques peuvent tous être responsables de syndromes de sevrage, et ceci complique encore notablement la compréhension de ce qu'ils font exactement. En conclusion de ce qui vient d'être dit, le traitement de la manie a tendance à s'accompagner à tort d'une prophylaxie visant à réduire la survenue de nouveaux épisodes éventuels, qui peut faire plus de mal que de bien.

LE LITHIUM

Le lithium est utilisé à la fois comme un traitement spécifique de la manie et comme un stabilisateur de l'humeur en prévention d'épisodes futurs à la fois maniaques et dépressifs. Les questions du dosage et des effets secondaires du lithium sont traitées dans le chapitre 7, concernant la prophylaxie. Pour la gestion des épisodes aigus,

le lithium est généralement considéré comme le traitement le plus spécifique de la manie. En conséquence, les patients devront parfois être contrôlés par des antipsychotiques durant les premiers jours à l'hôpital, mais si on leur prescrit en même temps du lithium, la manie se résoudra de façon plus nette et spécifique. Cette amélioration apportée par le lithium apparaît généralement aux environs du 10e jour après que le taux sanguin thérapeutique a été atteint [3].

De nombreuses polémiques se sont développées autour de la question de l'efficacité préventive du lithium, mais personne ne remet en question son efficacité dans le traitement d'un épisode maniaque. Malgré cela, les patients sont souvent traités uniquement par des antipsychotiques. Ceci probablement parce que l'utilisation du lithium nécessite un bilan de santé du patient avant l'initiation du traitement, qui peut prendre plusieurs jours. De plus, les effets du lithium démarrent plus lentement que ceux des antipsychotiques et son utilisation nécessite une compliance de la part du patient qui est difficile à obtenir lors d'une phase maniaque dans sa phase critique.

Quel est exactement l'effet bénéfique du lithium dans la manie ? Les effets sédatifs et anti-impulsifs des anticonvulsivants et des antipsychotiques sont utiles dans de telles situations de façon manifeste. Le lithium, en revanche, est nettement moins sédatif que ces autres médications. Ceci pourrait argumenter en faveur de sa spécificité lorsque l'on compare ces effets avec les réponses obtenues via une sédation non spécifique. Dans les faits, le lithium a aussi une action anti-impulsive et anti-irritation qui ont été relativement peu investiguées jusqu'à présent.

LES ANTIPSYCHOTIQUES DANS LA MANIE

En pratique, les antipsychotiques sont souvent utilisés en première intention dans la manie. Ceci est motivé par la nécessité de contenir rapidement le comportement des personnes en phase maniaque. Les doses les plus importantes de ces médicaments sont administrées dans cette indication en monothérapie. En général, on ne prescrira, au départ, ni lithium, ni anticonvulsivant.

Pour la simple raison que les antipsychotiques sont efficaces dans la manie, on leur a supposé un effet spécifique. À partir de là a été échafaudée l'hypothèse d'un dysfonctionnement de la neurotransmission dopaminergique à l'origine de ce trouble. Ceci est évidemment un argument circulaire qui ne tient pas la route.

L'alternative est de considérer que les antipsychotiques sont utiles pour le traitement de la manie parce qu'ils sont sédatifs et tranquillisants, mais sans être spécifiques. Les effets démotivants et immobilisants des antipsychotiques vont permettre une résolution de l'état maniaque en diminuant la détermination des individus concernés. Le patient est contenu par un effet de « camisole chimique » jusqu'à ce que la manie se calme d'elle-même. C'est le processus inversé de ce que l'on observe lors de l'intégration de personnes déprimées dans des programmes d'activité qui améliorent leur état et facilitent le traitement.

Un autre argument par la comparaison est que les antipsychotiques pourraient jouer un rôle opposé à celui que joue la lumière dans le traitement de la dépression. Si la luminothérapie agit sur la dépression en activant le patient, le traitement de la

manie pourrait se faire en plaçant le patient dans une pièce sombre pour diminuer son activation. Autrement dit, de larges doses d'antipsychotiques ont d'une certaine façon le même effet que celui que produiraient des conditions de sous-stimulation.

Cette seconde hypothèse est intéressante à approfondir pour différentes raisons. D'abord parce que les antipsychotiques peuvent avoir de graves conséquences à long terme (voir le chapitre 3). Ensuite parce que le traitement à long terme des troubles bipolaires récurrents requiert l'engagement du patient dans la gestion de sa pathologie. Celui-ci sera plus difficile à obtenir si des doses excessives d'antipsychotiques lui ont été infligées à l'hôpital. Ces dernières années, des personnes ayant subi des traitements psychiatriques qu'ils ont estimés abusifs se sont constituées en groupes de « survivants ». La plupart d'entre elles avaient été internées dans le cadre d'un épisode maniaque.

Les antipsychotiques, vu leur efficacité, ont d'abord été testés pour le traitement de la manie, dès leur découverte, en 1952. L'idée d'un traitement continu pour stabiliser la personne entre deux épisodes s'est développée peu de temps plus tard. La chlorpromazine fut commercialisée et promotionnée comme un stabilisateur de l'humeur dès ce moment-là.

Le concept de « stabilisateurs de l'humeur »

La seconde génération d'antipsychotiques a ajouté une nouvelle dimension à la problématique des stabilisateurs de l'humeur. La clozapine, la quétiapine et l'olanzapine sont des agents tricycliques issus d'une classe de médicaments qui sont pour la plupart antidépresseurs. Quand la clozapine est apparue, dans les années 1980, elle semblait ramener certaines personnes à la vie. Certains ont avancé l'idée que les patients « schizophréniques » qui étaient améliorés par ce médicament étaient en fait schizoaffectifs, ou étaient atteints d'un trouble de l'humeur erronément diagnostiqué comme une schizophrénie.

Le succès de la clozapine avec ce type de patient et l'évidente opportunité qu'offre la manie en termes de commercialisation ont amené les compagnies pharmaceutiques à réaliser des essais cliniques pour évaluer l'effet de l'olanzapine, de la quétiapine, de la rispéridone et d'autres antipsychotiques de seconde génération dans cette indication. En pratique, il est impossible que des médicaments de ce type ne montrent pas un certain bénéfice dans la manie. La sédation va forcément modifier dans un sens favorable une échelle de scores. Mais dès qu'elles ont reçu une autorisation de mise sur le marché pour l'indication du traitement d'un état maniaque, les compagnies ont commencé à affirmer que ces médicaments étaient des « stabilisateurs de l'humeur », un terme qui suggère que ces produits pourraient prévenir de nouveaux épisodes. Il n'existe en fait aucune preuve que cela soit le cas. La raison pour laquelle les anciens antipsychotiques n'ont pas été proposés pour des essais cliniques dans le but de montrer leur intérêt dans la prise en charge de la manie provient du fait que jusqu'à récemment, cette pathologie était considérée comme étant trop rare pour pouvoir constituer des cohortes suffisantes. De plus, ces patients étaient trop mal en point pour être recrutés dans ce type d'études. Ceux que l'on sélectionne actuellement pour participer à des essais cliniques concernant les antipsychotiques dans l'indication de trouble de l'humeur sont nettement moins malades.

L'utilisation à long terme de n'importe quel antipsychotique, ancien ou nouveau, chez un patient qui n'en a pas besoin pose différents problèmes. Ces médicaments sont notamment liés à un risque suicidaire plus élevé, sans doute en raison de l'akathisie qu'ils provoquent. De plus, il apparaît de plus en plus évident qu'il existe un risque général de mortalité prématurée sous antipsychotiques (voir le chapitre 3).

LES ANTICONVULSIVANTS DANS LA MANIE

Bien que les antipsychotiques soient actuellement devenus le traitement de première ligne dans la manie, un certain nombre d'anticonvulsivants sont également régulièrement prescrits. Cette pratique s'est répandue lorsqu'on a pu montrer l'utilité de la carbamazépine et du valproate dans les états maniaques. L'hypothèse évoquée alors est que tous les anticonvulsivants pourraient être utiles dans les troubles de l'humeur comme ils le sont dans l'épilepsie, c'est-à-dire en bloquant des foyers d'excitation. Même si cela était vrai (ce qui ne semble pas être le cas), cela plaiderait en faveur de l'utilité des antiépileptiques dans les troubles de l'humeur, mais pas dans la manie. En effet, les anticonvulsivants ne sont pas d'une grande aide lorsque le patient est en pleine crise d'épilepsie.

LA CARBAMAZÉPINE

La carbamazépine a commencé à être très largement prescrite pour les troubles épileptiques et particulièrement pour les épilepsies temporales dans les années 1960. Comparée aux barbituriques, qui étaient jusque-là le traitement de premier choix, elle était plus sûre en cas d'intoxication et n'entraînait apparemment pas d'addiction. À la fin des années 1960, des psychiatres japonais ont remarqué une amélioration du moral des patients traités avec de la carbamazépine, ce qui pouvait suggérer qu'elle avait certains effets sur l'humeur. D'autres observations montraient que les patients avec un trouble de l'humeur qui prenaient de la carbamazépine (qui a une action plutôt sédative) en association avec des antipsychotiques se portaient mieux. Il s'en est suivi une série d'essais cliniques qui ont montré l'utilité de la carbamazépine dans les troubles bipolaires [4].

On pouvait en effet s'attendre à ce que l'effet sédatif de la carbamazépine, tout comme celui de certains antipsychotiques, se montre bénéfique dans la manie. Ces deux médicaments sédatifs pris en association sont, de fait, particulièrement calmants. La carbamazépine a aussi commencé à être utilisée à la place du lithium pour les troubles maniaques et bipolaires caractérisés par de la dysphorie (irritabilité et paranoïa) plutôt que par de l'exaltation, et dans les troubles affectifs à cycles rapides. Les effets secondaires de la carbamazépine et son utilité en prophylaxie seront décrits dans le prochain chapitre.

La carbamazépine est aussi utilisée dans une série d'autres indications. C'est le traitement de premier choix dans les névralgies du trijumeau ou pour ce qui est dénommé le trouble explosif intermittent (TEI), qui n'est en fait qu'une crise de colère survenant chez un individu sans raison apparente. Certains ont avancé que ce

type de crise pouvait être apparenté à des crises d'épilepsie sans convulsions plutôt qu'à de simples manifestations de mauvaise humeur excessive. L'efficacité de la carbamazépine dans cette situation provient sans doute d'un effet général d'atténuation de l'irritabilité. Le lithium a aussi un effet anti-irritabilité, mais les similitudes et les différences entre ces deux produits, de ce point de vue, n'ont pas été investiguées. En général, certaines personnes vont mieux avec le lithium et d'autres avec la carbamazépine, sans que l'on sache pourquoi.

LE VALPROATE DE SODIUM

Le valproate de sodium est un autre produit dont la première indication est l'épilepsie, et qui a ensuite été testé dans la manie. Une nouvelle formule plus récente, le valproate de semi-sodium, a été largement promotionnée pour les troubles de l'humeur, mais il n'y a aucune raison de penser que ces deux substances diffèrent au niveau de leur effet. Elles sont toutes les deux transformées en acide valproïque lors de leur métabolisation dans l'organisme et c'est cette substance qui est l'agent thérapeutique [5]. Aux États-Unis, le valproate a été commercialisé très efficacement comme un stabilisateur de l'humeur, au point de remplacer le lithium et la carbamazépine dans cette indication [1].

Le valproate est utilisé dans la gestion des épisodes aigus de manie, dans lesquels il n'a un effet positif qu'en raison de son effet sédatif. Son emploi dans l'épilepsie suggère également qu'il modère l'impulsivité et qu'il pourrait d'une certaine façon « renforcer » la personnalité. À nouveau, ces effets n'ont pas été investigués, mais il est fort improbable que le valproate utilisé dans cette indication corrige des anomalies physiologiques telles que des foyers d'excitation neuronaux. Il existe certains éléments, comme c'est le cas pour la carbamazépine, qui permettent de supposer que les épisodes de manie se caractérisant par de la dysphorie et de l'irritabilité plutôt que de l'euphorie répondent mieux au valproate.

L'usage de ce produit et des autres anticonvulsivants s'est largement répandu en raison d'un concept essentiellement publicitaire, celui de « stabilisateur de l'humeur ».

LA LAMOTRIGINE, LA GABAPENTINE ET L'OXCARBAZÉPINE

Tous les « stabilisateurs de l'humeur » sont supposés avoir un effet bénéfique sur la manie. En raison de l'efficacité du valproate et de la carbamazépine dans la manie, les autres anticonvulsivants ont été testés dans cette indication et dans la prévention des troubles bipolaires.

L'un d'entre eux est la lamotrigine qui, comparée aux deux précédents, est beaucoup moins sédative et n'a pas d'intérêt dans le traitement de la manie. De plus, elle exige une instauration de traitement très progressive, ce qui la rend inutilisable dans cette indication. En revanche, on lui prête une certaine utilité dans la dépression. Certaines études vont dans ce sens mais un grand nombre d'autres, qui ne sont pas publiées, montrent le contraire [6]. Ce bénéfice dans la dépression proviendrait de

l'effet de bien-être qu'elle pourrait produire chez certaines personnes. Nous reverrons ceci avec plus de détails dans le prochain chapitre.

De même que pour la lamotrigine, l'effet sédatif et anxiolytique de la gabapentine, un autre convulsivant, a été utilisé dans les troubles bipolaires suite à l'émergence du concept de stabilisateur de l'humeur. Il n'a jamais fait ses preuves comme traitement isolé de la manie, mais certains arguments plaident pour son utilisation en association avec les antipsychotiques. Cependant, son utilisation est devenue très controversée suite à une série de procédures en justice contre son fabricant, Warber Lambert. Celui-ci avait incité les médecins à prescrire ce produit en dehors de son indication officielle et ce au travers d'articles écrit par la firme sous la signature de prête-noms, leaders d'opinion en psychiatrie. Cette promotion agressive dans une indication non reconnue n'a pas été accompagnée de preuves d'efficacité issues d'études cliniques. Tout ceci a contribué à la disgrâce de la gabapentine. Si elle devait néanmoins avoir des effets positifs, ceux-ci reposeraient sur ses effets à la fois anxiolytique et sédatifs.

L'oxcarbazépine est un anticonvulsivant dérivé de la carbamazépine qui a aussi été utilisé récemment comme « stabilisateur de l'humeur ». Il n'est plus utilisé en première ligne dans la manie, comme ce fut le cas lors de sa mise sur le marché aux États-Unis. Il y a peu de raisons de penser qu'il diffère de la carbamazépine.

LE TOPIRAMATE ET LA VIGABATRINE

Le topiramate et la vigabatrine sont deux autres anticonvulsivants qui ont été testés dans la gestion de la manie et dans la prophylaxie des troubles de l'humeur récurrents. Actuellement, les données suggèrent qu'ils auraient une quantité non négligeable d'effets indésirables tels que des troubles du sommeil, un débit de parole ralenti ou mal articulé, une mauvaise coordination des mouvements, une altération de la concentration et de la mémoire. Le topiramate provoque également de la désinhibition ainsi qu'une labilité émotionnelle, et la vigabatrine peut potentiellement déclencher des décompensations psychotiques. Ces produits n'ont leur place ni dans la gestion de phase dépressive ou maniaque, ni dans le traitement au long cours d'un trouble bipolaire. Ces deux médicaments démontrent qu'une action anticonvulsivante ne va pas forcément de pair avec un effet de stabilisation de l'humeur. Si certains anticonvulsivants peuvent être utiles, c'est parce qu'ils ont d'autres types d'action [4].

L'ACÉTAZOLAMIDE

Cet anticonvulsivant agit en inhibant une enzyme : l'anhydrase carbonique. Il est rarement prescrit et son utilité n'a pas été démontrée. Il existe quelques rapports de cas dans lesquels l'acétazolamide aurait montré un effet positif dans les états de confusion onirique ou de psychose cycloïde qui peuvent se produire dans le post-partum ou autour de la période des règles.

L'ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE

L'électroconvulsivothérapie (ECT) a démontré son efficacité comme antimaniaque et antidépresseur. Très peu d'état maniaques ne répondent ni au lithium, ni aux antipsychotiques. Dès lors, très peu de recherches ont été réalisées dans un premier temps pour rassembler des preuves satisfaisantes de l'action spécifique de l'ECT dans le traitement de la manie. Elle a néanmoins été utilisée dans cette indication parce qu'on y avait très souvent recours avant l'avènement du lithium et des antipsychotiques, et qu'elle se montrait très efficace sur le plan clinique. Des études cliniques réalisées, ces dernières années, ont clairement montré que l'ECT est aussi spécifique et aussi efficace dans le traitement de la manie que le lithium [7,8].

Il nous reste à considérer un aspect particulier du trouble bipolaire : la catatonie. Celle-ci peut apparaître lors des phases hyperactives ou dépressives. Il semble établi que jusqu'à 15 % des personnes qui présentent un trouble bipolaire avec des cycles rapides, des états mixtes ou des états maniaques dysphoriques peuvent présenter des aspects catatoniques [9]. L'ECT est le traitement le plus efficace dans ce type de situation, et doit être envisagée si l'on n'obtient pas de réponse rapide au lithium ou aux antipsychotiques.

LES BENZODIAZÉPINES

Comme traitement de première ligne de la catatonie, les benzodiazépines et les barbituriques donnent des résultats favorables dans 60 % des cas. Puisque la prévalence des aspects catatoniques est élevée, comme nous l'avons vu, dans les troubles bipolaires, les benzodiazépines telles que le clonazépam ont souvent été utilisées dans la gestion des états maniaques aux États-Unis [9]. Cette pratique est nettement moins courante en dehors des États-Unis, sauf en salle d'urgence où on les retrouve dans les cocktails de médicaments administrés dans le but d'induire une sédation rapide.

Rappelons-nous que les benzodiazépines sont également anticonvulsivantes et restent le traitement de premier choix pour un patient présentant des convulsions aiguës.

Par ailleurs, le terme « stabilisateur de l'humeur » a été utilisé la première fois, en 1960, pour vendre l'aminopyridine, un analogue des benzodiazépines. On pourrait en déduire que les benzodiazépines offrent un certain effet de stabilisation de l'humeur et que les autres anticonvulsivants n'offriraient que de petites variations par rapport à l'effet de celles-ci.

Tout ce qui vient d'être dit sur les médicaments utilisés pour traiter la manie nous ramène au thème central de ce livre : si nous posions aux gens qui prennent ces différents médicaments la question de savoir quels sont exactement les bénéfices particuliers qu'ils en tirent, nous pourrions mieux comprendre leurs mécanismes d'action et les troubles mentaux. Pour le moment, en nous cantonnant à l'idée que ces médicaments sont des stabilisateurs de l'humeur, nous nous empêchons de formuler des questions et de penser.

Quand un premier stabilisateur de l'humeur ne fonctionne pas, l'attitude habituelle est d'ajouter un autre stabilisateur de l'humeur, de telle façon que le traitement de la manie et la prophylaxie d'un trouble bipolaire peuvent parfois amener un patient à prendre jusqu'à cinq ou six médicaments différents, avec tous les risques que cela comporte en termes d'associations thérapeutiques indiscriminées.

LES ANTIDÉPRESSEURS PEUVENT-ILS INDUIRE UN ÉTAT MANIAQUE ?

Pendant de nombreuses années s'est imposée comme une évidence la croyance que les antidépresseurs pouvaient induire des états maniaques. Cependant, le fait que le lithium, l'ECT, la carbamazépine et beaucoup d'antipsychotiques ont, d'une certaine façon, des effets tant antidépresseurs qu'antimaniaques va à l'encontre de cette intuition. En poursuivant cette idée, on pourrait même se demander si tous les antidépresseurs ne pourraient pas avoir une action antimaniaque et en effet, la seule étude disponible actuellement sur l'effet des antidépresseurs tricycliques (ATC) dans la manie montre que cela pourrait bien être effectivement le cas [10].

Pourquoi alors cette idée que les antidépresseurs peuvent induire un état maniaque perdure-t-elle encore ? Elle trouve sans doute son origine dans des observations de patients qui deviennent exaltés sous antidépresseurs. L'inverse peut également être vrai : un certain nombre de sujets récupérant d'un état maniaque traité par des antipsychotiques deviennent dépressifs. Or, des études cliniques ont montré que la plupart des antipsychotiques pouvaient aussi être utiles en cas de dépression. Mais, en fait, dans l'histoire naturelle de la maladie, les phases maniaques suivent les phases dépressives et l'inverse, même avant que les antidépresseurs ou l'ECT ne soient disponibles. Habituellement, ces virages vers la manie ou vers la dépression qui apparaissent au décours d'un traitement par médicaments psychotropes sont souvent de faible intensité et de courte durée.

On pourrait émettre l'hypothèse que les effets de l'ECT et des antidépresseurs dans les troubles affectifs pourraient raccourcir la durée des épisodes dépressifs par rapport à ce qu'aurait été leur cours naturel, et rapprocher dès lors la survenue d'un passage en phase maniaque. En effet, de tels virages surviennent souvent avec l'ECT ou le lithium, qui sont des traitements très efficaces de la manie [11].

D'autres facteurs rendent ce tableau confus. Les antidépresseurs provoquent parfois des réactions dissociatives telles que de la confusion, de l'agitation ou de l'hyperactivité (voir le chapitre 5), qui peuvent être confondues avec de la manie. Des études ont récemment montré que jusqu'à 8 % des admissions en hôpital psychiatrique pour des états maniaques ou psychotiques pouvaient être liées à une désinhibition induites par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) [12].

Ces états se dissipent rapidement à l'arrêt de la médication, alors qu'un épisode maniaque dure plus longtemps. Mais il y a de fortes chances actuellement pour qu'une personne présentant une pareille réaction se voie prescrire des « stabilisateurs de l'humeur » sans que les soignants tentent d'évaluer si l'état sous-jacent est susceptible de se résoudre spontanément.

De leur côté, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) vont, dans certains cas, provoquer des effets mimant ceux des amphétaminiques, qui peuvent également être confondus avec un état maniaque. Là aussi, le diagnostic différentiel se fait en arrêtant la médication, ce qui s'accompagne de la résolution du problème.

LA MANIE DE LA BIPOLARITÉ

Actuellement, nous semblons pris d'une sorte de manie du diagnostic de trouble bipolaire. Lilly, dans ses efforts de commercialisation de l'olanzapine dans l'indication de la manie, a promotionné dans le même mouvement le diagnostic de trouble bipolaire (« *disease mongering* », N.d.T.). Pour ce faire, la firme a suggéré que toute réponse insuffisante à un antidépresseur pourrait être due au fait que la personne est en réalité affectée d'un trouble bipolaire plutôt qu'unipolaire et qu'il serait plus judicieux de prescrire un « stabilisateur de l'humeur » plutôt qu'un antidépresseur. Toutes les compagnies produisant des anticonvulsivants et de nouveaux antipsychotiques ont rejoint le train en marche. Un des buts évidents du marketing a été de convertir tous les cas de dépression ou d'anxiété traités en première ligne en trouble bipolaire. Cette frénésie diagnostique s'étend à présent aux enfants, de telle façon que ceux qui sont diagnostiqués TDAH (trouble de l'attention et/ou hyperactivité) et qui ne répondent pas aux stimulants seront maintenant affublés d'un diagnostic de trouble bipolaire et recevront, par exemple, de l'olanzapine, et ce parfois dès l'âge de 2 ou 3 ans [13]. Des livres tels que *The Bipolar Child* (*L'Enfant bipolaire*) [14] sont devenus des best-sellers. Nous pourrions tenter cette analogie : il fut un temps où l'on craignait que la consommation de cannabis ne soit la porte d'entrée vers celle de drogues dures. Or, quelle que soit la pertinence de cette croyance, la dépression chez les adultes et le TDAH chez l'enfant sont maintenant devenus des diagnostics qui ouvrent la porte vers des diagnostics plus sévères comme le trouble bipolaire, et donc à la consommation de médicaments plus dangereux.

Les firmes ont participé au financement de groupes d'autosupport pour patients, à la diffusion de matériel éducatif et à des campagnes de sensibilisation du public. Les journaux et les colloques portant sur le trouble bipolaire se sont multipliés. Lors du symposium de l'Association psychiatrique américaine, en 2003, un tiers des conférences soutenues par les firmes avaient pour thème les troubles bipolaires, ce qui représente une concentration sans précédent d'efforts de promotion portant sur un seul trouble psychiatrique et toutes les caractéristiques d'une bulle spéculative sur le marché des changes.

De plus, puisque toutes sortes de situations mènent actuellement au diagnostic de trouble bipolaire, démontrer un effet réellement bénéfique des « stabilisateurs de l'humeur » dans des groupes aussi disparates de patients serait impossible ou consommerait de toute façon beaucoup de temps et d'argent. Raison pour laquelle ce marché s'est développé en utilisant la porte d'entrée de la manie. La démonstration de l'effet bénéfique d'un médicament dans la manie s'est transformée, par un tour de passe-passe, en un discours qui suggère que ce produit aurait un effet prophylactique dans le trouble bipolaire.

Les effets dangereux des ISRS chez les enfants ou les adolescents qui ont longtemps été cachés ou présentés sous une forme trompeuse sont maintenant clairement démontrés. Il serait désormais raisonnable de s'en tenir au principe de précaution et de résister à l'utilisation de tout antipsychotique chez les enfants supposés souffrir d'un trouble bipolaire, et ce jusqu'à ce que l'on obtienne une totale transparence et un accès à toutes les données issues des essais cliniques concernant l'utilisation de ces produits à la fois chez les adultes et chez les enfants. L'utilisation erratique de médicaments tels que l'olanzapine, la rispéridone, l'aripiprazole dans ces derniers groupes pourrait avoir de graves répercussions.

CHAPITRE

7

Les stabilisateurs de l'humeur

- **L'histoire de la stabilisation de l'humeur** **101**
- **Le lithium** **103**
  - Posologie **105**
  - La dépendance et le sevrage avec le lithium **106**
  - Les effets indésirables du lithium **106**
  - Le tremblement **106**
  - La soif et la polyurie (mictions plus fréquentes) **106**
  - Les problèmes rénaux **107**
  - La prise de poids **107**
  - La diarrhée **107**
  - Les nausées, l'anorexie et les douleurs digestives variées **107**
  - Les troubles de la coordination **107**
  - Les modifications de la peau et des cheveux **107**
  - Les globules blancs **108**
  - L'hypothyroïdie **108**
  - L'hyperparathyroïdie **108**
  - La fatigue **108**
  - La tension nerveuse et l'impatience **108**
  - Les troubles de la mémoire et de la concentration **108**
  - La confusion et la distractibilité **108**
  - Les maux de tête **108**
  - L'intoxication au lithium **109**
  - Les contre-indications du lithium **109**
  - Les interactions médicamenteuses **110**
  - Les diurétiques **110**
  - Les antidouleurs **110**
  - Autres **110**
- **La carbamazépine** **110**
- **Le valproate de sodium** **112**
- **La lamotrigine** **113**
- **La gabapentine** **114**
- **Les antipsychotiques** **115**
- **Les cocktails médicamenteux** **116**
- **Coda** **117**

L'HISTOIRE DE LA STABILISATION DE L'HUMEUR

Le lithium

Les eaux de source alcalines riches en sel de lithium étaient déjà utilisées dans le traitement des états hyperactifs [15–17] tels que la manie par les Grecs anciens, alors même qu'ils ignoraient l'existence de la maladie maniacodépressive [1].

Le lithium en lui-même fut extrait d'une pierre (*lithos* en grec) pour la première fois en 1817. Dans les années 1850, les composés alcalins tels que celui-ci avaient la réputation de traiter les rhumatismes et la goutte en réduisant la précipitation de l'acide urique en cristaux dans le sang et les articulations. Cet élément a fait partie de la pharmacopée de nombreux pays dans cette indication jusque dans les années 1970.

Comme la manie et la mélancolie étaient considérées comme faisant partie de la même famille de maladie que la goutte, le lithium fut utilisé dans le traitement de ces états pathologiques. Déjà en 1880, Carl Lange à Copenhague et William Hammond à New York suggérèrent que ce composé permettait de prévenir les épisodes de dépression périodique.

Malgré ces découvertes, il cessa d'être prescrit pour les troubles de l'humeur d'une part parce que les anciennes théories qui associaient la goutte à la maladie maniacodépressive tombèrent en désuétude, et d'autre part à cause de ses effets indésirables. Au début des années 1940, on constata en effet que le lithium, auquel on avait encore recours comme adjuvant des régimes pauvres en sel, était responsable d'effets indésirables cardiotoxiques, et la FDA (Food and Drug Administration) interdit son utilisation.

En 1949, John Cade, en Australie, observa que le lithium avait un effet tranquillisant sur les animaux de laboratoire. Il le testa alors chez des patients maniaques, dépressifs et schizophréniques, et constata un effet particulièrement bénéfique dans la manie. Suite à cela, Mogens Schou, au Danemark, réalisa des essais cliniques sur l'efficacité du lithium qui confirmèrent cette efficacité et qui marquèrent le début son utilisation dans cette indication.

Son adoption par l'ensemble des psychiatres fut malgré tout lente et inconstante pour différentes raisons. La première est liée à sa toxicité, qui rend nécessaire des contrôles sanguins réguliers. La seconde est que le lithium est un composé élémentaire très facile à obtenir, et n'offre dès lors pas de possibilité de profits pour une firme pharmaceutique. Il n'a jamais été commercialisé à grand renfort de publicité comme d'autres produits. La prise de conscience de son utilité par la communauté scientifique, durant ces 50 dernières années, ne peut être attribuée qu'à la persévérance de Mogens Schou. La dernière raison est que dans le traitement de la manie, le lithium, pour des raisons décrites précédemment, a conservé sa seconde position après les antipsychotiques.

Mais dans les années 1960, des études produites tant au Danemark qu'au Royaume-Uni sont venues corroborer les constatations faites par Lange dans les années 1880 concernant l'utilité du lithium dans la prévention d'épisodes récurrents de manie ou de dépression. Cette mise en évidence d'un effet prophylactique a déclenché d'importantes controverses qui ont sans doute contribué à faire connaître le lithium et à étendre son utilisation [1]. Un des arguments défendus par les critiques était que les résultats montrant que les patients se portaient mieux sous lithium et moins bien lors de son arrêt pouvaient s'expliquer par l'existence éventuelle d'un syndrome de

sevrage. Cet argument fut rejeté à l'époque par les défenseurs du lithium, mais il semble clair actuellement qu'il y aurait néanmoins une dépendance. Néanmoins, les bénéfices que les patients tirent de ce produit justifient la prise d'un tel risque.

La carbamazépine et le valproate

Le lithium n'étant pas disponible au Japon durant les années 1960, les psychiatres de ce pays ont testé la carbamazépine dans la manie et découvert qu'elle produisait un effet intéressant entre les épisodes. Dans ces années-là, en France, où l'usage du lithium s'est peu répandu, les effets du valproate sur l'humeur furent découvert de manière similaire [4,18,19].

Dans les années 1980, vu les effets obtenus avec la carbamazépine et le valproate, l'idée s'est développée que tous les anticonvulsivants pourraient être utiles dans les troubles de l'humeur. Une analogie a été établie entre les mécanismes d'action en jeu dans l'épilepsie et la manie. Ces produits permettraient de diminuer la surexcitabilité des neurones et donc les crises convulsives puis, par extrapolation, la manie. Chaque épisode de trouble de l'humeur faciliterait l'apparition de l'épisode suivant, de la même façon que chaque crise d'épilepsie augmente le risque d'une nouvelle crise. Sur la base de cette hypothèse, tous les nouveaux anticonvulsivants existant sur le marché ont été testés pour mettre en évidence un éventuel effet bénéfique. Ceci aurait également pu s'appliquer aux électrochocs, qui augmentent le seuil épileptique et diminueraient donc le risque d'une nouvelle crise. Le lithium ne fut pas pris en compte dans ce cadre.

La stabilisation de l'humeur

Cette hypothèse, bien que non démontrée, fut à la base du concept de stabilisateur de l'humeur. Celui-ci fut d'abord appliqué aux œstrogènes et à la progestérone puis plus tard à la clozapine et au cannabis avant d'être repris, en 1995, par le département de marketing de la firme Abbott pour la promotion du valproate. En réalité, il n'existe aucune preuve que celui-ci stabilise l'humeur. Si la firme Abbott avait basé sa campagne publicitaire en revendiquant un effet préventif pour la Dépakine®, elle aurait certainement été poursuivie par la FDA. Mais toute la subtilité fut de vendre le produit en se servant de ce concept flou de « stabilisateur de l'humeur ». Ceci évitait tout problème puisque personne ne peut dire ce que ce terme désigne exactement. En revanche, il suggère un effet prophylactique, une capacité de prévenir de futurs épisodes comparable à celle du lithium non seulement pour ce composé-là, mais pour tous les médicaments que l'on a classés ensuite parmi les stabilisateurs de l'humeur.

Le mécanisme supposé de cette stabilisation

Un effet stabilisant de l'humeur pourrait s'exercer de deux façons. Une première possibilité serait de réduire l'excitabilité neuronale et, dans un tel cas, tous les anticonvulsivants devraient être efficaces, ce qui n'est pas le cas comme nous le verrons plus loin. Mais les patients ne devraient pas, dans ce cas, ressentir d'autres effets positifs qu'une diminution de la fréquence des épisodes de trouble de l'humeur. À l'encontre de cet argument, notons que le lithium n'est pas anticonvulsivant.

La deuxième possibilité serait que chaque stabilisateur de l'humeur aurait une action particulière potentiellement utile, comme par exemple un effet sédatif pour le

valproate, anxiolytique pour la gabapentine, anti-irritabilité et anti-impulsivité pour la carbamazépine, tandis que la lamotrigine comme le lithium procureraient une sensation de bien-être. Si ils agissent tous d'une façon différente, ils devraient convenir préférentiellement à l'un ou l'autre patient. Ceux-ci devraient pouvoir nous dire ce qu'ils ressentent exactement comme effet bénéfique avec le produit qu'ils prennent. Mais des recherches qui tenteraient d'objectiver ce type de particularités ne serviraient pas directement les intérêts des firmes pharmaceutiques.

Les conséquences de ce nouveau concept

L'émergence du concept de stabilisation de l'humeur s'est accompagnée d'une tendance à requalifier de nombreux troubles de la personnalité en troubles de l'humeur. La personnalité borderline, les troubles de la personnalité émotionnellement instable ou explosive sont maintenant supposés avoir pour fondement une mauvaise régulation de l'humeur et devraient être traités, selon certains, par des stabilisateurs de l'humeur. D'autres experts avancent que tous les patients avec un trouble de l'humeur récurrent devraient recevoir ce type de médicament en remplacement des antidépresseurs.

Mais le fait de qualifier des médicaments en tant que stabilisateurs de l'humeur ne leur confère pas un effet comparable à celui du lithium. La gabapentine, par exemple, est beaucoup plus anxiolytique que nombre des composés de cette classe. Il n'est donc pas étonnant que des patients ayant les problèmes d'une personnalité borderline puissent être aidés par cette substance. Nous arrivons à une argumentation circulaire absurde si nous prenons cet effet bénéfique chez les patients « borderline » pour une preuve du fait que ces patients souffrent bien d'un trouble de l'humeur, puisqu'ils répondent à un stabilisateur de l'humeur. C'est pourtant sur ce discours que repose le marketing visant à étendre le concept de bipolarité jusqu'à pouvoir y inclure n'importe quel trouble « nerveux ».

En résumé, tout porte à croire qu'à part peut-être en ce qui concerne le lithium, aucun produit ne peut prétendre à cette appellation de stabilisateur de l'humeur. Malgré la disponibilité d'un vaste choix de médicaments de cette classe, nous constatons que les patients qualifiés de bipolaires vont en fait plus mal qu'il y a 100 ans [20]. À défaut de corriger une anomalie, ces substances vont en revanche agir comme un agent stresseur supplémentaire sur un système déjà vulnérable et sont susceptibles dans le long terme de déstabiliser l'ensemble. Il est donc prioritaire de s'assurer que chacun prend bien le médicament qui lui convient et ne reçoit pas un stabilisateur de l'humeur uniquement parce que c'est ce qu'on fait avec un patient chez lequel on a posé un diagnostic de bipolarité.

Le tableau 7.1 établit la liste des médicaments « stabilisateurs de l'humeur ».

LE LITHIUM

Le lithium affecte un tel nombre de processus physiologiques que, bien que 50 ans se soient écoulés depuis son introduction, il n'existe toujours pas de consensus sur son mode d'action principal. Ce qui est surprenant, c'est qu'en agissant en différents

Tableau 7.1 Les stabilisateurs de l'humeur

DCI	NOM DE SPÉCIALITÉ		
	FRANCE	BELGIQUE/ SUISSE	CANADA/ ÉTATS-UNIS
Carbonate de lithium	Camcolit®, Priadel®	Maniprex®, Camcolit®, Priadel®/Priadel®, Quilonorm® retard	Carbolith®, Lithane®/ Eskalith®, Lithobid®
Citrate de lithium	Priadel® liquide, Litarex®, Li-liquid®	–/Litarex®	Lithium® citrate/–
Sulfate de lithium		–/ Lithiofor®	
Carbamazépine	Tegretol®	Tegretol®/Tegretol®, Neurotop®, Carsol® CR, Timonil® Retard	Mazepine®, Tegretol®/ Tegretol®
Oxcarbazépine	Trileptal®	Trileptal®/Trileptal®	Trileptal®/Trileptal®
Sodium valproate	Depakine®, Micropakine®	Depakine®, Convulex® sirop/Depakine®, Convulex® sirop	Depakene®/ Depakene®
Semi-sodium valproate	Depakote®, Valcote®		–/Depakote®
Acide valproïque	Convulex®	Convulex®	Valproic® acid/ Depakote®
Lamotrigine	Lamictal®, Lamicstart® (Kadrigine®), (Huberigine®)	Lamictal®, Lambipol®/ Lamictal®	Lamictal®/Lamictal®
Gabapentine	Neurontin®	Neurontin®/Neurontin®	Neurontin®/ Neurontin®

DCI : dénomination commune internationale. () = retiré du marché.

endroits du corps, il a paradoxalement relativement peu d'effets cliniques spécifiques. Actuellement, il est généralement utilisé pour prévenir la réapparition d'épisodes maniaques ou dépressifs, dans le traitement de la manie en phase aiguë et parfois dans le traitement d'états dépressifs récurrents en association avec d'autres antidépresseurs.

Depuis le début des années 1960, nous disposons d'un nombre suffisant de preuves pour étayer avec certitude l'efficacité du lithium dans la prévention des épisodes de manie ou de dépression dans les troubles affectifs bipolaires.

De plus, le lithium a un effet nettement marqué sur la diminution du taux de suicide chez ces patients, ce à quoi aucun autre médicament ne peut prétendre. Ceci pourrait être dû au fait que les patients qui prennent du lithium sont plus impliqués et responsables vis-à-vis de leur traitement et montrent de cette façon une plus grande envie de vivre. Mais cet argument pourrait alors s'appliquer également au

valproate et à la carbamazépine avec lesquels, en revanche, on n'observe pas de diminution du taux de suicide.

Les preuves de l'efficacité du lithium dans la dépression récurrente sont aussi très claires. On préconise actuellement sa prescription s'il y a plus de deux épisodes par an ou trois épisodes sur 2 ans. Son efficacité semble diminuer dès que l'on atteint plus de quatre épisodes dépressifs par an. Auparavant, on proposait de démarrer un traitement prophylactique après le premier épisode maniaque, mais cette procédure a été actuellement remplacée par la prescription d'un stabilisateur de l'humeur.

En revanche, le lithium ne semble pas avoir d'utilité dans les troubles de l'humeur à cycles rapides (minimum quatre épisodes de trouble de l'humeur par an).

On estime que les patients doivent rester sous traitement au minimum 2,5 ans avant de pouvoir considérer qu'ils présentent moins de rechutes. Cette recommandation pourrait être biaisée par le problème du syndrome de sevrage que nous verrons plus loin [21].

Posologie

À la différence des autres médicaments utilisés en psychiatrie, la marge thérapeutique entre le taux inefficace et le taux toxique de lithium dans le sang est étroite.

Dans le traitement aigu de la manie et de la dépression, le taux plasmatique requis se situe entre 0,9 et 1,4 mmol/l. La dose nécessaire pour atteindre ce niveau peut varier entre 150 et 4200 mg/j. Pour la prévention des épisodes affectifs, on considère actuellement que le taux plasmatique de lithium doit se situer entre 0,4 et 0,8 mmol/l [22]. En raison du métabolisme du lithium, le taux sanguin du lithium doit être mesuré 12 h après la dernière prise de lithium et n'est stabilisé que 7 j après un changement de posologie.

Les études faites sur les animaux modifient pourtant ces conceptions habituelles. D'après elles, un pic unique de lithium sanguin à un moment donné de la journée retombant ensuite à un taux de base inférieur pourrait être moins toxique pour les reins qu'un niveau moyen maintenu en permanence. Ceci implique que le lithium devrait probablement être prescrit en une seule dose à un moment précis de la journée et que les formules retard n'auraient pas d'avantage sur les préparations classiques.

Il y a eu à un certain moment pas moins de 50 préparations différentes de lithium sur le marché. En dehors des préparations conventionnelles et des formes retard, on peut distinguer les citrates et les carbonates de lithium. Les seconds sont plus couramment prescrits, bien que certaines personnes ressentent de meilleurs effets avec les premiers.

La liste des effets secondaires détaillée plus bas peut paraître plus effrayante que celle d'autres produits. Mais cette impression vient du fait qu'il n'est promotionné par aucune firme.

Les présentations publiques concernant le lithium abordent principalement les effets secondaires et les façons de les gérer, avant de parler de ses bénéfices. Cela devrait être le cas avec n'importe quel autre produit. Mais dans le cadre des offensives publicitaires concernant les nouveaux médicaments, cette logique s'inverse. Les firmes pharmaceutiques mettent en évidence les effets bénéfiques et minimisent les effets indésirables.

LA DÉPENDANCE ET LE SEVRAGE AVEC LE LITHIUM

La controverse la plus vive qui perdure actuellement au sujet du traitement au lithium concerne l'existence d'un syndrome de sevrage chez certaines personnes à l'arrêt du traitement. Dans la pratique clinique, on remarque avec une certaine constance que les personnes qui arrêtent leur traitement rechutent peu de temps après. Serait-ce parce qu'elles étaient déjà au tout début d'une phase maniaque et auraient stoppé leur médication à cause de cela ?

Bien qu'il soit difficile de prendre en compte tous les facteurs en jeu, le consensus actuel sur cette question est que près du tiers ou même de la moitié de ceux qui prennent du lithium peuvent connaître de tels problèmes de sevrage à l'arrêt. Ceux-ci peuvent être réduits en diminuant progressivement la posologie [20]. Le lithium conviendra dès lors mieux aux personnes qui le prendront avec une grande régularité.

De plus, un arrêt prématuré peut rapprocher l'épisode pathologique suivant. Il est donc nécessaire de maintenir le traitement au lithium plus de 2,5 ans afin de réduire la fréquence des épisodes.

LES EFFETS INDÉSIRABLES DU LITHIUM

Le taux de non-observance est très important avec le lithium. La raison la plus communément citée pour expliquer ce phénomène est que les effets indésirables tels que la prise de poids, les troubles de la mémoire, le tremblement, la sensation de soif et la fatigue sont insupportables. Ceux qui le prennent se plaignent de ne plus pouvoir profiter de ces moments où leur humeur est au-dessus de la normale. Une autre raison invoquée est que lorsqu'une personne se sent bien, elle ne voit plus l'intérêt de poursuivre son traitement ou bien refuse d'envisager la prise d'un traitement à si long terme.

Le tremblement

Les personnes qui prennent du lithium peuvent développer un tremblement fin des extrémités. Celui-ci est sans danger mais il peut interférer avec la vie quotidienne. Il peut devenir difficile de boire une tasse de thé sans en renverser. Cet effet est, à quelques exceptions près, réversible à l'arrêt de la médication. L'association avec un bêtabloquant tel que le propranolol peut en diminuer l'intensité.

La soif et la polyurie (mictions plus fréquentes)

Le lithium contrecarre le mécanisme de concentration des urines, ce qui induit l'excrétion d'un volume de liquide plus important jour et nuit. En effet, il antagonise l'action de la vasopressine, l'hormone antidiurétique, qui induit une réabsorption de l'eau des urines par le rein. Cette perte liquidienne est responsable de la sensation de soif.

L'absence de concentration des urines durant la nuit oblige les patients à se lever à plusieurs reprises durant leur sommeil ou provoque des fuites urinaires dans le lit. Plus de 50 % des patients se plaignent de ce problème. Il est réversible à l'arrêt du traitement, sauf pour quelques personnes qui garderont des troubles résiduels.

En raison de cette perte liquidienne et de la soif qui en résulte, les patients ont une impression de bouche sèche. Paradoxalement, le lithium augmente la production de salive et donc la bouche n'est pas plus sèche qu'à l'habitude. Le lithium peut aussi provoquer une augmentation de volume des glandes salivaires.

Les problèmes rénaux

Chez un petit nombre de personnes, le lithium peut causer des problèmes rénaux chroniques avec une destruction des cellules du rein induisant une altération définitive de la capacité à concentrer les urines. Ceci est plus fréquent chez ceux qui ont, à un certain moment, été exposés à des doses toxiques de lithium. La fonction rénale devrait dès lors être testée avant le début du traitement, puis 6 mois plus tard. Une attention devra se porter sur ceux qui présentent des mictions très fréquentes, la nuit notamment. Chez ces personnes, il est recommandé de maintenir un niveau plasmatique plus bas que ceux généralement conseillés, aux alentours de 0,4–0,6 mmol/l.

En principe, mesurer les taux sanguins d'urée et de créatinine suffit pour surveiller la fonction rénale. Pour prévenir la toxicité rénale, il est important d'éviter des surdosages par inadvertance : voir le chapitre sur les intoxications et les interactions médicamenteuses.

La prise de poids

Plus de 50 % des personnes qui prennent du lithium subissent une prise de poids de plus de 5 kg. Les raisons n'en sont pas claires. La soif induite par ce médicament pourrait induire une plus grande consommation de boissons caloriques et augmenter de ce fait les apports énergétiques habituels. On recommandera en général aux patients de compenser leur soif en ne buvant, dans la mesure du possible, que de l'eau.

Une autre hypothèse est que le lithium pourrait stimuler l'appétit par un effet qui s'apparente à celui de l'insuline sur le corps. Ceci aurait pour conséquence d'abaisser la glycémie et donc d'activer le centre de l'appétit dans le cerveau. Une autre possibilité non encore prouvée est que le lithium pourrait ralentir le métabolisme de base et induire une diminution des besoins en énergie. Si les apports alimentaires restent les mêmes, cette énergie supplémentaire sera stockée sous forme de graisse.

La diarrhée

La diarrhée est un effet indésirable fréquent en début de traitement. Certaines personnes gardent des selles molles tant qu'elles sont sous lithium. Chez une minorité de personnes, à l'inverse, il provoque de la constipation.

La diarrhée peut aussi être un signe d'intoxication par le lithium. Dans ce cas, elle s'accompagne souvent de nausées, de vomissements ou d'un tremblement plus marqué. Si un individu développe subitement une diarrhée, il faut impérativement contrôler sa lithémie.

Les nausées, l'anorexie et les douleurs digestives variées

Plus du tiers des personnes prenant du lithium présentent des nausées ou des douleurs digestives vagues pendant les premières semaines ou mois de traitement. Cet effet peut parfois être sévère et nécessiter l'interruption du traitement. D'autres se plaignent d'une sensation de ballonnement ou de douleurs dans la partie basse de l'abdomen, dont la cause pourrait être une vessie plus remplie et tendue que d'habitude suite aux effets du lithium sur l'augmentation du volume urinaire.

Le lithium peut aussi altérer le sens du goût (dysgueusie) avec une perte consécutive de l'appétit.

Les troubles de la coordination

Les troubles brusques et momentanés de la coordination ou de la force musculaire sont rarement mentionnés, mais pourraient être relativement fréquents et invalidants. Ils se traduisent par une sensation de chute imminente qui ressemble à un malaise ou à un évanouissement [23]. Dans un témoignage, une personne sous lithium raconte que sa première prise de conscience d'un tel effet fut une chute dans les escaliers.

Les modifications de la peau et des cheveux

Le lithium est responsable de divers problèmes cutanés. Le plus souvent, il s'agit d'irritations, de maculopapules, de pustules ou d'acné. Ces irritations peuvent être exfoliatives et ressembler à un psoriasis. Des changements de la texture des ongles, un épaississement avec des petites dépressions (comme un dé à coudre) suggère une prédisposition au psoriasis et peut nécessiter l'arrêt du traitement. Ces symptômes sont réversibles à l'arrêt du traitement, mais réapparaissent si on le réinstaure. L'accumulation de lithium dans la peau et une sensibilité particulière de la peau à celle-ci pourrait être en cause. Les tétracyclines habituellement prescrites dans les cas d'acné sont contre-indiquées dans ce cas-ci, parce qu'ils peuvent occasionner des problèmes rénaux en association avec le lithium. Un apport supplémentaire en oméga 3 peut améliorer la situation [6].

(Suite)

Une perte de cheveux importante (alopécie) peut apparaître chez 5 % des personnes. Cet effet disparaît de lui-même avec la poursuite du traitement dans la plupart des cas, mais persiste dans quelques cas jusqu'à l'arrêt du traitement.

Les globules blancs

Le lithium augmente le nombre de globules blancs dans le sang. Cet effet passe inaperçu, mais peut apparaître lors d'une prise de sang et faire penser à la présence d'une infection. Cet effet du lithium peut être utile dans le traitement de leucémies ou d'autres maladies se caractérisant par une diminution des globules blancs dans le sang.

L'hypothyroïdie

Le lithium peut occasionner une diminution de l'activité de la glande thyroïde. Les signes qui apparaissent alors sont une peau et des cheveux secs, une voix rauque, une prise de poids, une perte des cheveux, une torpeur, de la constipation et une sensibilité au froid. Les taux sanguins d'hormones thyroïdiennes (T4 et T3) baissent et la TSH (*thyroid-stimulating hormone*) augmente. Le volume de la glande thyroïde peut augmenter et provoquer l'apparition d'un goitre. Ces problèmes surviennent plus fréquemment chez les femmes au-delà de 45 ans et chez les personnes qui ont des anticorps antithyroïdiens (ce qui concerne 9 % de la population générale). Avant de débuter un traitement au lithium, il est recommandé de vérifier la fonction thyroïdienne et la fonction rénale, et de répéter ces examens au début très régulièrement et ensuite une fois par an.

L'hyperparathyroïdie

Le lithium induit fréquemment une augmentation du taux sérique d'hormone parathyroïdienne.

Ceci entraînera dans quelques rares cas une augmentation du taux de calcium dans le sang, ce qui peut occasionner les mêmes symptômes que le lithium lui-même : la soif, l'augmentation du volume urinaire, la perte d'appétit et les nausées.

La fatigue

La fatigue, parfois très marquée, est une plainte relativement fréquente chez les patients sous lithium. Il est souvent difficile de faire la part des choses entre ce qui est imputable à la dépression et ce qui est induit par la prise de lithium.

La tension nerveuse et l'impatience

Chez quelques personnes, le lithium peut provoquer une tension ou de l'impatience. Mais ces symptômes peuvent aussi être causés par le trouble de l'humeur traité ou par un antipsychotique ou un antidépresseur qui serait prescrit en association avec celui-ci. Ils peuvent aussi être simplement liés à une contrariété.

Les troubles de la mémoire et de la concentration

Des troubles de la mémoire et de la concentration peuvent survenir avec un traitement au lithium, mais ces symptômes sont par ailleurs également présents dans le cadre d'un trouble dépressif. D'un autre côté, de tels effets ont également été observés dans des études sur les effets du lithium chez des volontaires sains.

La confusion et la distractibilité

À des doses toxiques, le lithium provoque de la confusion et de la distractibilité. Ce type de symptôme est souvent un signe d'intoxication, mais ils peuvent apparaître avec des taux plasmatiques de lithium normaux. Les effets toxiques apparaissent à des doses supérieures à 1,5 mmol/l mais une toxicité sur le système nerveux central peut se manifester avec des taux plasmatiques normaux. Quand ces symptômes sont liés à une toxicité, ils s'accompagnent de nausées, de vomissements et d'une série de mouvements involontaires tels que des tremblements

Les maux de tête

Les maux de tête récurrents sont des effets indésirables relativement rares. S'ils apparaissent, la vigilance est requise, puisqu'ils peuvent indiquer l'augmentation de la pression intracrânienne. Ceci est réversible à l'arrêt du lithium.

L'INTOXICATION AU LITHIUM

Au-delà d'un taux plasmatique de 1,5 mmol/l, le lithium devient toxique, et des dommages irréversibles apparaissent à un taux supérieur à 2 mmol/l. L'intoxication se manifeste par des nausées, des vomissements, de la diarrhée, des tremblements et de la confusion.

Elle peut être volontaire, accidentelle ou être causée par une déshydratation liée à une fièvre dans le cadre d'une infection, une sudation excessive ou une consommation de sel ou de boisson insuffisante. L'association avec d'autres médicaments peut également être responsable d'une augmentation du taux plasmatique (voir plus loin les interactions médicamenteuses). La toxicité peut parfois apparaître avec un taux plasmatique normal.

Le premier traitement en cas d'intoxication est une réhydratation intraveineuse avec une solution saline isotonique (de l'eau dans laquelle on ajoute la même quantité de sel que dans le sang). Si le taux plasmatique de lithium dépasse 4 mmol/l, une dialyse s'impose.

LES CONTRE-INDICATIONS DU LITHIUM

Le lithium est contre-indiqué ou devrait faire l'objet de précautions particulières dans les cas suivants.

- La grossesse : jusqu'à présent, les études sur les animaux ou celles effectuées avec des nouveau-nés de femmes ayant été sous lithium au moment de la conception ou durant les premiers mois de gestation montrent qu'il existe un faible risque d'anomalies, notamment de malformations cardiaques. Le risque habituel déjà très faible pourrait être doublé par deux. Si le lithium est pris plus tard dans la grossesse, les risques sont moindres, mais on peut néanmoins voir se développer un hypothyroïdisme néonatal. Il devient de plus en plus difficile en cours de grossesse d'interpréter une mesure du taux plasmatique de lithium, parce que la grossesse a pour effet d'augmenter le volume liquidien de la mère et qu'il y a de surcroît une excrétion plus importante de lithium au niveau des reins. Une intoxication chez la mère et donc chez le nouveau-né peut se produire si, durant l'accouchement, la rétention d'eau diminue rapidement et qu'en conséquence le taux plasmatique de lithium s'élève. Pour toutes ces raisons, il est plus prudent d'interrompre le traitement au lithium durant la grossesse.
- L'allaitement : le lithium passe dans le lait maternel. Les effets sur l'enfant nourri au sein ne sont pas bien connus, mais la vigilance s'impose et ce traitement est en principe contre-indiqué. Si le lithium doit néanmoins être poursuivi pendant l'allaitement, le traitement doit être prescrit en une prise unique par jour après la dernière tétée du soir afin que la première du matin et les suivantes aient lieu lorsque le taux sanguin de lithium est le plus faible. Ceci n'est possible que si l'allaitement est bien installé.
- Les pathologies cardiaques : plus d'un cinquième des patients sous lithium ont des signes de modifications de la conductivité cardiaque à l'électrocardiogramme. Ceci ne pose problème que chez les patients souffrant d'une pathologie cardiaque avant l'instauration du traitement.
- Les troubles neurologiques, tels que la maladie de Parkinson, la chorée de Huntington ou toute autre pathologie neurologique d'origine organique.
- Les pathologies rénales.
- Les pathologies thyroïdiennes.
- La rectocolite ulcérohémorragique, la maladie de Chron ou le syndrome du côlon irritable.
- Le psoriasis, l'acné, la pertes des cheveux.
- Le lupus érythémateux disséminé.
- La cataracte.

LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les diurétiques

Les diurétiques augmentent la production d'urine et donc l'élimination d'eau, ce qui peut induire une augmentation de la concentration de lithium dans le sang et causer une intoxication accidentelle.

Si des diurétiques doivent être administrés en association avec le lithium, la dose de celui-ci devra être réduite. Le diurétique le plus sûr en association avec le lithium est l'amiloride.

Les antidouleurs

La prudence est de mise lorsqu'il est question d'associer la prise de lithium à celle de la plupart des antidouleur classiques en vente libre pour soulager des douleurs, des céphalées, des états grippaux ou des crises de rhumatisme. La plupart d'entre eux augmentent le taux de lithium jusqu'à des taux toxiques. En cas d'inflammations, de douleurs ou de fièvre modérée et occasionnelle, l'anti-inflammatoire non stéroïdien (ou analgésique) le plus fiable est le paracétamol. Pour des douleurs plus sévères et notamment d'origine rhumatismale, le sulindac, qui abaisse le taux de lithium, est le premier choix. Si d'autres produits sont utilisés, il est préférable de contrôler le taux de lithium plus régulièrement pour écarter tout risque d'intoxication.

Autres

Le lithium atténue les effets de la plupart des drogues telles que l'alcool, la cocaïne, les amphétamines ou les autres psychostimulants.

Le thé, le café et des produits apparentés tels que la théophylline (qui est utilisé pour soulager les états asthmatiques) diminuent le taux de lithium dans le sang.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les antagonistes de l'angiotensine II (sartans) entravent la fonction rénale par divers mécanismes et augmentent donc le taux de lithium sanguin.

LA CARBAMAZÉPINE

La carbamazépine est le premier produit qui fut présenté comme ayant potentiellement une action prophylactique dans le trouble bipolaire et utilisé comme alternative au lithium. Cette découverte a été faite au Japon par Teruo Okuma [19]. La carbamazépine semble avoir un effet « anti-irritabilité » comparable à celui du lithium. Elle est utilisée dans la gestion de l'agressivité et de ce qui est parfois dénommé le « trouble explosif intermittent » (TEI). La carbamazépine s'est aussi révélée très efficace dans la prise en charge des douleurs chroniques neuropathiques et en particulier des névralgies du nerf trijumeau.

Cet effet anti-irritabilité du lithium et de la carbamazépine n'est probablement pas lié au mécanisme qui est en œuvre dans la prévention des troubles de l'humeur récurrents. En effet, ces deux produits agissent dans ce cas différemment en fonction des patients. Le lithium serait plus utile dans les formes classiques du trouble bipolaire et la carbamazépine, dans les formes de manie s'accompagnant d'irritabilité ou de dysphorie [24]. D'autres études seraient nécessaires pour clarifier la différence entre ces deux effets. À côté de son effet prophylactique, la car-

bamazépine semble être plus efficace dans les états maniaques que dans les états dépressifs.

Il serait fort intéressant de pouvoir détecter quels patients ressentent une amélioration avec la carbamazépine, et ce d'autant plus que ceux qui n'en tirent aucun avantage la supportent en général assez mal. Mais ce médicament n'étant désormais plus protégé par un brevet, personne n'aurait d'intérêt économique à poursuivre les recherches pour en savoir plus.

L'oxcarbazépine, un dérivé de la carbamazépine, est actuellement de plus en plus souvent prescrite en prophylaxie, mais rien ne permet d'affirmer que cette nouvelle substance présente des avantages significatifs par rapport à l'ancienne.

LES EFFETS INDÉSIRABLES DE LA CARBAMAZÉPINE

La carbamazépine a de nombreux effets indésirables et est souvent mal tolérée.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : le vertige, les troubles de l'équilibre, la nausée, les troubles visuels, les arythmies cardiaques et la confusion. Plus de 15 % des patients se plaignent de somnolence ou souffrent d'un rash cutané.

Elle est aussi responsable de troubles métaboliques divers – baisse du taux de globules blancs (jusqu'à l'agranulocytose), anémie, hypothyroïdie et hyponatrémie – et induit de nombreuses interactions médicamenteuses (voir plus bas).

Actuellement, le lithium reste le premier choix pour des formes classiques de maladie maniacodépressive. L'utilisation de la carbamazépine a été supplantée par celle des anticonvulsivants plus récents, commercialisés en tant que stabilisateurs de l'humeur. Cependant, son efficacité dans certaines formes d'agressivité et dans les douleurs chroniques reste incontestable.

En général, le taux plasmatique de carbamazépine doit se situer entre 4 et 12 mg/l. la dose nécessaire pour atteindre de tels niveaux varie considérablement d'une personne à l'autre. La dose de départ est habituellement de 200 mg/j et est augmentée progressivement, par paliers de 200 mg par semaine, pour atteindre une dose d'entretien qui se situera entre 800 et 1200 mg/j.

Lors de la prise de carbamazépine, l'apparition d'un état fébrile, d'un mal de gorge ou de tout type d'infection nécessite une vérification rapide du taux de globules blancs. Si celui-ci a chuté, le traitement doit être interrompu. Durant le traitement, un suivi de la formule sanguine et de la fonction hépatique doit se faire tous les mois puis tous les 3 mois.

Les interactions médicamenteuses

La carbamazépine active les systèmes enzymatiques hépatiques et ceux-ci dégradent alors plus rapidement les autres médicaments. Elle diminue l'efficacité de la plupart des médicaments et notamment des contraceptifs oraux (risque de grossesse non désirée), des antidépresseurs, des tranquillisants, des hypnotiques, de la lamotrigine, mais n'a pas d'effet sur le lithium ou le valproate. La carbamazépine bloque les canaux calciques et doit être employée avec prudence avec les inhibiteurs des canaux calciques utilisés dans l'hypertension et les arythmies cardiaques.

Les contre-indications de la carbamazépine

L'utilisation de la carbamazépine, tout comme celle du valproate, durant la grossesse augmente le risque d'anomalies congénitales et notamment de malformation du tube neural et de spina bifida.

Ce médicament passe dans le lait maternel et peut occasionner des problèmes chez le nourrisson tels que de la sédation ou un syndrome de sevrage.

LE VALPROATE DE SODIUM

L'acide valproïque est au départ une huile qui fut utilisée comme un ersatz du beurre, en Allemagne, durant la Seconde Guerre mondiale. Il fut ensuite employé comme solvant dans une série de produits pharmaceutiques. Les propriétés anticonvulsivantes de cette forme chimique furent découvertes au début des années 1960 et c'est Pierre Lambert qui, à la fin des années 1960, découvrit ses propriétés sur la prévention des troubles de l'humeur [18]. L'effet anticonvulsivant proviendrait de son action de blocage des canaux sodium potentiel-dépendants, qui sont responsables de la génération et de la conduction des signaux électriques le long des membranes axonales du neurone.

Son utilisation s'est développée de façon fulgurante dans les années 1990, suite à une promotion commerciale très énergique du valproate de semi-sodium (Depakote®, voir le tableau 7.1) aux États-Unis. Le valproate de sodium et l'acide valproïque étaient prescrits dans les pays où le valproate de semi-sodium n'était pas disponible. En France, c'est le valpromide (Dépamide®) qui a été le plus utilisé. Toutes ces différentes formes se dégradent en acide valproïque dans le corps. La réalisation d'essais cliniques randomisés avec du valproate et d'autres anticonvulsivants administrés à des patients souffrant de troubles bipolaires ou d'autres syndromes dépressifs récurrents s'est révélée très complexe. En effet, comment peut-on défendre le bien-fondé d'un groupe de contrôle prenant un placebo alors qu'il s'agit d'une pathologie avec un risque suicidaire très important, et qu'il faut plusieurs années pour mettre en évidence un effet significatif sur la diminution des épisodes de troubles de l'humeur ? Ces médicaments ont, pour ces raisons, été testés dans des cas de manie ou de dépression. C'est donc étrangement suite à de telles études qu'ils ont été commercialisés comme stabilisateurs de l'humeur. Le valproate a montré un net effet antimaniaque probablement lié avant tout à son action sédative. Son énorme succès, ces dernières années, a permis d'obtenir un nombre important de données qui permettent de le comparer au lithium. Bien que ces observations cliniques ne reposent pas sur une méthodologie équivalente à celle des essais cliniques randomisés et que la sélection des patients puisse introduire un biais, on peut en tirer comme conclusion que l'utilisation du lithium serait liée à un taux plus faible d'actes suicidaires et de tentatives de suicide que le valproate. Actuellement, le valproate, tout comme d'autres anticonvulsivants, est de plus en plus souvent prescrit pour des indications telles que le trouble de la personnalité borderline, le stress post-traumatique, le trouble panique, le syndrome douloureux chronique, la dysthymie avec abus d'alcool ou d'autres toxiques [6].

LES EFFETS INDÉSIRABLES DU VALPROATE

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, les crampes d'estomac, la diarrhée, les tremblements, la léthargie et la prise de poids. Une personne sur six se plaint d'un changement de texture des cheveux (plus fins ou frisants). Cet effet peut provenir d'un déficit en zinc, ce qui justifie la prescription de celui-ci en association avec le traitement.

Le valproate peut être la cause de règles irrégulières chez plus de la moitié des femmes sous traitement, de gynécomastie, d'ovaires multipolykystiques (un tiers des femmes) et d'une augmentation du taux de testostérone chez un cinquième des femmes [25].

Comme les autres anticonvulsivants, le valproate peut induire de la léthargie, des tremblements, des troubles de la coordination et des difficultés d'élocution. Ces effets indésirables apparaissent plus souvent quand le médicament est pris en association avec des antidépresseurs ou des antipsychotiques.

Le traitement peut produire un rougissement du visage, des éruptions cutanées et diverses anomalies de la formule sanguine, comme de l'anémie par exemple.

L'apparition anormale d'ecchymoses devra faire l'objet d'une mise au point et peut nécessiter un arrêt du traitement.

La valproate peut déclencher un syndrome lupique. Il est contre-indiqué chez toute personne ayant une insuffisance hépatique. La prudence est de mise lors de la prescription de ce médicament chez des personnes qui consomment de l'alcool ou d'autres toxiques de façon chronique, même si ce médicament a été décrit comme donnant de bons résultats chez ce type de patients.

Son utilisation chez les enfants et les personnes âgées doit être entourée de beaucoup de précautions et nécessite un suivi régulier.

Le dosage recommandé chez les patients avec un trouble de l'humeur est plus élevé que pour le traitement de l'épilepsie et se situe entre 1200 et 2400 mg/j.

Les interactions médicamenteuses

Le valproate inhibe les enzymes hépatiques et augmente dès lors la concentration des médicaments associés qui sont également métabolisés par le foie. Ceux qui sont concernés sont les autres anticonvulsivants, les anticoagulants, les salicylés, les antibiotiques, la fluoxétine, la sertraline, l'halopéridol, les benzodiazépines et les contraceptifs oraux.

Les contre-indications du valproate

La prise de valproate est contre-indiquée durant la grossesse. Ce médicament multiplie en effet le risque de malformations congénitales par trois, principalement des défauts de fermeture du tube neural tels que la spina bifida et ce que l'on désigne maintenant sous le nom de « syndrome valproate fœtal », incluant des troubles de l'apprentissage, des difformités du visage, des malformations au niveau du cœur et des membres.

Le valproate passe dans le lait maternel, mais les risques que cela induit pour le nouveau-né en dehors d'un effet sédatif sont mal connus.

LA LAMOTRIGINE

La lamotrigine, tout comme la carbamazépine et le valproate, est au départ un anti-épileptique. Elle agit également en bloquant les canaux sodium potentiel-dépendants des neurones, et ce avec d'autant plus d'intensité que la cellule est activée. Dans la pratique clinique, la lamotrigine semble produire une sensation de bien-être et a dès lors été investiguée dans des essais cliniques pour le traitement de la dépression. Dans cette indication, les données recueillies démontreraient une certaine utilité. Mais ces résultats restent incertains puisque seule une partie des études entreprises a été publiée [6]. La lamotrigine a plutôt une action antidépressive qu'une action antimaniaque. Elle est actuellement abondamment utilisée aux États-Unis dans la gestion des troubles de l'humeur récurrents, bien qu'il y ait très peu d'arguments qui confirment cet effet prophylactique.

La dose habituelle est de 100 à 200 mg/j. L'augmentation de la posologie doit se faire très progressivement, par paliers de 25 mg toutes les 2 semaines.

LES EFFETS INDÉSIRABLES DE LA LAMOTRIGINE

Les éruptions cutanées et la fièvre sont les effets indésirables de la lamotrigine les plus fréquents durant les premières semaines de traitement. Si le dosage est augmenté trop rapidement, un syndrome de Stevens-Johnson, une complication grave, peut se développer, surtout chez les enfants et les adolescents. Il est dès lors recommandé d'augmenter la dose très progressivement. Ce problème cutané se manifeste d'abord par un picotement ou un chatouillement avant l'apparition d'une éruption. Il est réversible à l'arrêt du traitement s'il est diagnostiqué a temps, mais peut être fatal si le traitement se poursuit. Dès lors, toute éruption en début de traitement doit faire l'objet d'une mise au point et la médication sera interrompue si nécessaire.

Ces réactions cutanées sont des réactions d'hypersensibilité. Ces dernières peuvent aussi se présenter sous forme de fièvre sans réaction cutanée, accompagnée d'un gonflement des ganglions lymphatiques et du visage, ainsi que d'une altération de la fonction hépatique.

Les autres effets indésirables sont des maux de têtes, des troubles de la coordination, des nausées, des troubles de la vision, de la somnolence ou de l'insomnie.

L'association avec du valproate risque d'induire une augmentation du taux de lamotrigine dans le sang à un niveau toxique. À l'inverse, si on lui associe de la carbamazépine, le taux de lamotrigine diminue. Prise en même temps que n'importe quel autre antiépileptique, elle augmente le risque d'effets indésirables et peut provoquer des symptômes neuropsychiatriques s'accompagnant de troubles de la vue et de la coordination.

En résumé, quand la lamotrigine donne de bons résultats, elle entraîne peu d'effets indésirables et produit une sensation de bien-être. Si ce n'est pas le cas, elle doit être interrompue.

LA GABAPENTINE

À la différence de la lamotrigine et du valproate, les essais cliniques réalisés avec la gabapentine n'ont jamais apporté les preuves de son efficacité dans la manie ou la dépression. Malgré cela, son utilisation pour les troubles de l'humeur récurrents n'a cessé de croître ces dernières années, dépassant l'utilisation de la lamotrigine et de la carbamazépine cumulée. Ceci semble dû à son profil d'action plutôt anxiolytique, qui est apprécié par de nombreux patients. La gabapentine pourrait avoir un effet très similaire aux benzodiazépines. La question de la dépendance à la gabapentine n'est pas encore clairement élucidée. Apparemment, de nombreux patients qui ont des problèmes d'abus de toxiques ou des troubles de la personnalité et bien d'autres trouveraient un bénéfice dans la prise de ce médicament. Mais ceci reste sujet à caution parce qu'il est apparu qu'une grande partie des articles scientifiques parus sur ce sujet ont été écrits, comme cela se produit souvent avec les nouveaux médicaments, par des agences de rédaction à la demande des département de marketing de la firme qui le produit. Ces articles ont ensuite été signés par des psychiatres experts issus du milieu académique (« *ghostwriting* »).

La prégabaline (Lyrica®), un métabolite de la gabapentine, est actuellement proposée par la firme pour une utilisation dans l'indication du trouble bipolaire, bien qu'elle ne soit pas reconnue dans cette indication.

LES EFFETS INDÉSIRABLES DE LA GABAPENTINE

À la différence du valproate et de la lamotrigine, la gabapentine semble agir sur les canaux calciques. Les effets indésirables les plus fréquents sont la somnolence, le vertige, les troubles de la coordination, les troubles visuels, les maux de tête, les tremblements, la nausée, les vomissements, les troubles de l'élocution et des maux de gorge divers.

On a aussi rapporté des pancréatites, des troubles hépatiques et un syndrome de Stevens-Johnson. La plupart des personnes qui en prennent n'ont néanmoins pas d'effets indésirables et apprécient la sensation qu'elle produit.

La dose de gabapentine pour le traitement de l'épilepsie est de 900 mg/j. Elle peut monter jusqu'à 3600 mg dans l'indication du trouble de l'humeur. Une tolérance est fréquemment constatée avec ce produit.

Des réactions de sevrage ont été rapportées ; dès lors, le traitement devrait être interrompu progressivement.

LES ANTIPSYCHOTIQUES

Ces dernières années, la plupart des antipsychotiques de seconde génération tels que l'olanzapine, la rispéridone, la quétiapine et l'aripiprazole ont été promotionnés comme stabilisateurs de l'humeur après s'être emparés du marché de la schizophrénie et de la manie aux dépens des neuroleptiques de première génération. Le seul produit qui ait reçu une autorisation de mise sur le marché dans cette indication est l'olanzapine. En fait, si on interprète correctement les données des essais cliniques, le seul constat que l'on peut en tirer est que l'olanzapine crée une dépendance. Un syndrome de sevrage apparaît à l'arrêt du traitement qui est présenté comme un nouvel épisode de la maladie [25].

En pratique, durant les 40 dernières années, les antipsychotiques ont été employés régulièrement dans les troubles bipolaires en phase de rémission, à des doses beaucoup plus faibles que celles utilisées lors des phases aiguës. Il peut y avoir un intérêt à combiner un antipsychotique avec le lithium chez certaines personnes, mais il n'y a aucune raison de requalifier ces antipsychotiques en « stabilisateurs de l'humeur ». Malgré cela, la promotion des neuroleptiques de seconde génération suggère erronément que l'utilisation des antipsychotiques dans les troubles bipolaires permet de nouvelles avancées dans les pratiques cliniques.

Il y a de toute évidence une place pour les antipsychotiques dans la gestion de certains troubles bipolaires. C'est d'ailleurs chez des patients diagnostiqués comme tels que l'on a obtenu les réponses les plus spectaculaires avec la clozapine. Ceci étant dit, le risque engendré par l'utilisation des nouveaux antipsychotiques (prise de poids, diabète, akathisie, augmentation de l'incidence des suicides) doit être sérieusement pesé quand on les prescrit à ce groupe de patients qui présentent un risque suicidaire élevé et reçoivent souvent plusieurs médicaments en même temps.

LES EFFETS SECONDAIRES DES ANTIPSYCHOTIQUES

Utilisés comme stabilisateurs de l'humeur, les antipsychotiques ont les mêmes effets indésirables que ceux qui ont déjà été décrits dans le chapitre 3 : les dyskinésies, les dystonies, le parkinsonisme, la démotivation, l'akathisie, les dyskinésies tardives, la prise de poids, les troubles métaboliques et le diabète.

Ce qui nous intéresse ici, c'est de comparer le profil d'effets indésirables avec ceux des autres produits utilisés dans cette indication.

Un des problèmes majeurs avec les médicaments précédents était leur contre-indication durant la grossesse et l'allaitement. Avec les anciens antipsychotiques, les risques pour le fœtus semblent bien moindre qu'avec le lithium, le valproate ou la carbamazépine. Il existe néanmoins un risque important de sevrage chez le nourrisson juste après la naissance [26]. Les dangers des nouveaux antipsychotiques pour le fœtus ne sont pas encore bien connus. Il aura fallu 10 ans pour voir apparaître les risques liés à la prise des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Une période de recul tout aussi longue sera nécessaire pour en savoir plus sur les dangers de ces nouveaux médicaments. On peut supposer qu'ils n'en sont pas dénués.

Tous les antipsychotiques (excepté la clozapine) augmentent la production de lait. Ils sont en général incompatibles avec l'allaitement, vu les risques qu'ils posent pour le bébé.

Il y a un risque plus élevé de psychose du post-partum chez les femmes présentant un trouble bipolaire par rapport aux autres pathologies. Le trouble bipolaire peut parfois apparaître pour la première fois chez une femme sous cette forme. La bonne gestion de cette situation est fondamentale pour le futur de la relation de la mère et de son bébé.

LES COCKTAILS MÉDICAMENTEUX

Alors que, dans la schizophrénie, un des problèmes résidait dans les habitudes de traitement par mégadoses d'antipsychotiques, ici, avec le trouble bipolaire, se pose la question du bien-fondé des cocktails médicamenteux. Un patient qui ne voit pas sa situation s'améliorer avec un stabilisateur de l'humeur peut se retrouver avec des cocktails de six ou sept « stabilisateurs de l'humeur » différents. Ceci est à nouveau imputable à une mauvaise interprétation de résultats des essais cliniques. En effet, les résultats de ces études nous sont souvent livrés avec la conclusion que les anti-épileptiques ou les antipsychotiques « fonctionnent » dans l'indication des troubles bipolaires alors qu'en réalité, la seule preuve que nous puissions en retirer est que ces médicaments ont un effet bénéfique dans la manie. Et même, pour être précis, la seule affirmation vraiment correcte est qu'il serait faux de dire que le produit ne fait rien de plus qu'un placebo. Quel est précisément l'effet produit par le médicament est une question dont la réponse est beaucoup plus incertaine. Dans bien des cas, son action pourrait s'expliquer uniquement par son effet sédatif.

Prescrire cinq à six médicaments différents si chaque produit pris individuellement a prouvé qu'il avait un effet positif peut sembler être une option raisonnable pour beaucoup de gens. Leur efficacité supposée permet de dépasser ses scrupules par rapports aux effets indésirables et de ne pas se poser la question de savoir si la personne est suffisamment malade pour justifier un traitement aussi lourd. Mais si on

prend conscience du fait que toutes ces drogues ont un effet incertain, l'utilisation de cocktails de médicaments est beaucoup plus difficile à justifier. Rappelons que pour aucune de ces substances, à part peut-être le lithium, il n'existe de preuve valable d'une diminution de la récurrence des épisodes dans les troubles bipolaires. Mais du simple fait qu'on les ait nommés « stabilisateurs de l'humeur », tout le monde leur suppose ce type d'action. Dans un tel contexte, la seule bonne raison pour un patient de prendre un traitement en particulier serait qu'il en ressente un bénéfice direct. Mais comment pourrait-il préciser les bienfaits de tel ou tel produit s'il ingère cinq substances différentes ?

Dans les cas de troubles bipolaires à cycles rapides ou résistant au traitement, envisager une électroconvulsivothérapie pourrait être plus profitable au patient que les cocktails médicamenteux.

De nombreux stabilisateurs de l'humeur interfèrent avec le métabolisme de certaines vitamines, telles que l'acide folique, ou des oligoéléments tels que le zinc, ce qui peut contrecarrer leur effet positif.

La prescription de ces cocktails non seulement ne donne pas les résultats espérés, mais prend la place de traitements qui ont prouvé leur efficacité comme le lithium ou les électrochocs, ainsi que les conseils d'hygiène de vie ou de diététique.

Tous ces médicaments psychotropes sont responsables de syndrome de sevrage dans une proportion variable de cas. La diminution des doses doit se faire graduellement. Un arrêt brutal peut provoquer des symptômes divers et notamment des convulsions.

CODA

Il y a encore deux questions que nous devons approfondir avant de refermer ce chapitre. La première est que si, dans le texte ci-dessus, il est fait mention d'un doute concernant l'efficacité des différents médicaments présentés, celui-ci ne porte pas sur la réalité de leur effet psychiatrique. Ce qui est dénoncé ici, c'est l'effort pour faire coïncider, en dépit du bon sens, ces effets avec un modèle de catégories diagnostiques selon un modèle biomédical. Ce dernier trouve sa meilleure illustration dans l'exemple type de la maladie bactérienne soignée par un antibiotique. L'utilisation de ce modèle sert l'intérêt des firmes pharmaceutiques dans la mesure où il produit un discours simpliste et facilite la mise sur le marché de médicaments. Une alternative à celui-ci pourrait être d'envisager que les médicaments psychiatriques ne traitent pas des « maladies » mais interagissent avec certaines dimensions de nos personnalités et que certains produits peuvent convenir aux uns mais pas aux autres. Notre tâche serait alors de trouver quel est le meilleur produit pour tel ou tel individu et de potentialiser les effets qui paraissent utiles.

La seconde considération est que malgré l'explosion de l'intérêt pour les troubles bipolaires ces dernières années qui s'est accompagnée de la mise sur le marché de nombreux nouveaux médicaments et de la diffusion d'une masse d'informations, il faut reconnaître que les résultats du point de vue des patients sont extrêmement maigres. Très peu d'études sont réalisées en dehors de celles qui servent directement la promotion du médicament par les firmes pharmaceutiques, et encore moins après

la commercialisation du produit. La plupart du temps, de toute façon, les données brutes récoltées ne sont pas accessibles au public. Ces différentes questions seront reprises dans le chapitre 8, qui traite de l'utilisation des médicaments psychiatriques chez les enfants.

Références

1. Healy D. Mania. A short history of bipolar disorder. Johns Hopkins University Press, Baltimore.
2. Pichot P. The birth of the bipolar disorder. Eur Psychiatry 1996 ; 10 : 1–10.
3. Healy D., Williams J.M.G. Moods, misattributions and mania. Psychiatr Dev 1989 ; 7 : 49–70.
4. Harris M., Chandran S., Chakraborty N. Mood-stabilizers : the archeology of the concept. Bipolar Disorders 2003 ; 5 : 446–452.
5. Balfour J.A., Bryson H.M. Valproic acid. A review of its pharmacology and therapeutic potential in indications other than epilepsy. CNS Drugs 1994 ; 2 : 144–173.
6. Aubry J.M., Ferrero F., Schaad N., Bauer M.S. Pharmacotherapy of bipolar disorders. Chichester : Wiley ; 2007.
7. Fink M. Electroshock : restoring the mind. Oxford : Oxford University Press ; 1999.
8. Small J.G., Klapper H.H., Kellams J.G. Electroconvulsive treatment compared to lithium in the management of manic states. Arch Gen Psychiatry 1988 ; 45 : 727–732.
9. Fink M., Taylor M.A. Catatonia. Cambridge : Cambridge University Press ; 2003.
10. Healy D. The antidepressant era. Cambridge, MA : Harvard University Press ; 1998.
11. Angst J. Switch from depression to mania – a record study over decades between 1920 and 1982. Psychopathology 1985 ; 18 : 140–154.
12. Preda A., MacLean R.W., Mazure C.M., et al. Antidepressant associated mania and psychosis resulting in psychiatric admission. J Clin Psychiatry 2001 ; 62 : 30–33.
13. Healy D., Le Noury J. Paediatric bipolar disorder. Int J Risk Saf Med 2007 ; 19 : 209–221.
14. Papolos D., Papolos J. The bipolar child. New York : Broadway Books ; 2000.
15. Johnson F.N. The history of lithium. Basingstoke : Macmillan ; 1984.
16. Johnson F.N. Depression and mania : modern lithium treatment. Oxford : IRL Press ; 1987.
17. Schou M. Phases in the development of lithium treatment in psychiatry. In : Samson F., Adelman G., éds. The neurosciences : paths of discovery. Vol II. Boston, MA : Birkhauser ; 1992. p. 149–166.
18. Comité lyonnais pour la Recherche et la thérapie en psychiatrie. The birth of psychopharmacotherapy : explorations in a new world, 1952–1968. In : Healy D., éd. The psychopharmacologists. Vol 3. Londres : Arnold ; 2000. p. 1–54.
19. Okuma T. The discovery of the psychotropic effects of carbamazepine. In : Healy D., éd. The psychopharmacologists. Vol 3. Londres : Arnold ; 2000. p. 259–280.
20. Harris M., Chandran S., Chakroborty N., Healy D. Service utilization in bipolar disorder, 1890 and 1990 compared. Hist Psychiatry 2005 ; 16 : 423–434.
21. Goodwin G. Recurrence of manic-depression after lithium withdrawal. Br J Psychiatry 1994 ; 164 : 149–52.
22. Abou-Saleh M.T. The dosage regimen. In : Johnson F.N., éd. Depression and mania : modern lithium treatment. Oxford : IRL Press ; 1987. p. 99–104.
23. Blaska B. The myriad medication mistakes in psychiatry : a consumer's view. Hosp Psychiatry 1990 ; 41 : 993–998.
24. Greil W., Ludwig-Mayerhofer W., Erazo N., et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders – a randomised study. J Affect Disord 1997 ; 43 : 151–161.
25. Ernst C.L., Goldberg J.F. The reproductive safety profile of mood-stabilizers, atypical antipsychotics and broad-spectrum psychotropics. J Clin Psychiatry 2002 ; 63 (suppl 4) : 42–55.
26. Tohen M., Calabrese J.R., Sachs G., et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. Am J Psychiatry 2006 ; 163 : 247–256.

CHAPITRE

8

Les médicaments psychiatriques chez les enfants

- **Principes généraux** 120
- **Un tableau en pleine évolution** 121
  - Les nouvelles substances et leur sécurité d'utilisation 122
  - Les stratégies promotionnelles 122
  - Les autres facteurs de l'accroissement des prescriptions 123
- **L'utilisation de stimulants** 124
- **L'émergence du TDAH** 125
  - Du DCM ou TDAH 125
  - Les différentes hypothèses 126
  - Les conséquences de ce nouveau concept 126
- **Les traitements du TDAH par les psychostimulants** 127
- **Les traitements du TDAH avec des médicaments non stimulants** 128
- **Les traitements non médicamenteux du TDAH** 129
- **L'utilisation des antidépresseurs chez les enfants** 130
- **L'utilisation des antipsychotiques chez les enfants** 132
- **Les autres usages des psychostimulants** 133
  - Le TDAH chez l'adulte 133
  - Les stimulants dans l'anxiété et la dépression 133
  - L'utilisation des stimulants dans la schizophrénie 134
  - Les stimulants et l'amélioration des performances cognitives 135
  - Les autres états d'hyperactivité 135

Le changement majeur en psychopharmacologie et dans la société en général, depuis la première édition de ce livre, n'est pas l'apparition d'un nouveau médicament miracle, mais l'accroissement vertigineux de la prescription d'agents psychotropes chez les enfants. Celle-ci a débuté avec les psychostimulants, s'est étendue aux antidépresseurs et concerne également désormais les antipsychotiques et les anticonvulsivants. Ce chapitre va s'intéresser aux principes généraux qui sous-tendent l'utilisation de psychotropes et de certains autres produits chez les enfants, puis celle des psychostimulants dans d'autres indications.

PRINCIPES GÉNÉRAUX

En principe, les premiers essais cliniques réalisés pour pouvoir mettre un médicament sur le marché ne sont pas réalisés sur une population d'enfants. Ce qui veut dire que lorsqu'un médicament pédiatrique est disponible dans la pharmacopée, il n'a pas pour autant été testé sur ce groupe spécifique.

Deux questions restent dès lors ouvertes : un médicament a-t-il la même efficacité et les mêmes effets chez un enfant que chez un adulte, et qu'en est-il de nos connaissances des risques d'une utilisation d'un médicament psychiatrique chez l'enfant ?

En général, dans toutes les disciplines médicales, le clinicien avisé qui dispose d'un médicament efficace pour un type de pathologie chez l'adulte l'utilisera chez l'enfant, même s'il n'existe pas d'études prouvant son efficacité dans ce cadre. Par exemple, il n'hésitera pas à prescrire un anticonvulsivant à un enfant qui présente des crises d'épilepsie.

Le même principe s'applique pour les problèmes nerveux chez l'enfant. Prenons l'exemple des troubles obsessionnels compulsifs (TOC), qui peuvent débuter chez des enfants parfois dès l'âge de 3 ou 4 ans et perdurer à l'âge adulte. Il n'y a pas de raison de penser que la pathologie de l'adulte diffère de celle des enfants, et il paraît donc raisonnable de prescrire dans des cas de TOC sévères les mêmes médicaments aux enfants que ceux dont on reconnaît l'efficacité chez les adultes. Dans le même ordre d'idées, il pourrait sembler logique de traiter les troubles bipolaires sévères avec du lithium et les syndromes dépressifs majeurs ou la catatonie avec des électrochocs chez les adolescents [1].

Ceci étant dit, l'utilisation des traitements médicamenteux chez les enfants comporte en réalité de nombreuses incertitudes. Des syndromes qui portent le même nom chez l'adulte et chez l'enfant semblent recouvrir des entités pathologiques différentes. Par exemple, ce qui est appelé « trouble psychotique » ou « schizophrénique » chez les enfants pourrait être le prolongement d'un trouble précoce du développement plutôt que les signes annonciateurs d'une psychose à l'âge adulte. Et bien qu'un trouble bipolaire floride et sévère puisse s'installer à l'adolescence, ce cas de figure reste en fait très rare et dès lors, les traitements de ce type de pathologie dans cette tranche d'âge devraient être tout aussi rares, ou même ne pas exister du tout. Les enfants peuvent être déprimés mais jusqu'à récemment, le bon sens nous faisait reconnaître ces situations comme des états de détresse plutôt que comme un début précoce d'une pathologie dépressive majeure telle qu'on peut en voir chez l'adulte. En conséquence, le recours aux antidépresseurs devrait se faire avec beaucoup de prudence.

UN TABLEAU EN PLEINE ÉVOLUTION

Des campagnes de marketing agressives ont encore compliqué le tableau dans ce domaine au cours des dernières années. Quand une firme pharmaceutique obtient une licence pour mettre sur le marché un médicament ayant pour indication le trouble de l'attention et/ou hyperactivité (TDAH), la dépression ou le trouble bipolaire, cela ne marque pas le début d'une nouvelle ère de progrès. Un moment où les cliniciens disposeraient enfin d'une substance pour traiter une pathologie bien connue chez les enfants pour laquelle ils étaient jusque-là sans recours. Tout au contraire, c'est le point à partir duquel les firmes pharmaceutiques vont avoir l'opportunité de convertir certains aspects difficiles de l'enfance en termes de maladie et mettre la pression sur les professionnels de la santé et le grand public pour que ces désordres soient traités par des médicaments. C'est ce même type de stratégie qui est à

l'origine de la manie actuelle pour le diagnostic de trouble bipolaire. Pour beaucoup d'enfants avec des difficultés bien réelles, ceci a pour conséquence que si le diagnostic de TDAH est posé mais qu'un traitement par psychostimulant échoue, ils seront réétiquetés avec un diagnostic de bipolarité et recevront des traitements sédatifs tels que de l'olanzapine ou du valproate (voir pages 98 et 99).

Alors qu'auparavant, on craignait que la consommation de drogues telles que le cannabis ne mène inévitablement à celle de drogues dures, il est curieux de constater que personne ne se soucie de conséquences du même ordre qui pourraient être engendrées par des diagnostics de TDAH ou de dépression chez l'enfant. Puisque, tout comme chez les adultes, un échec de traitement ne va pas faire reconsidérer le problème dans son ensemble mais va au contraire amener les cliniciens à poser des diagnostics plus sévères, comme celui de trouble bipolaire, et à prescrire les médicaments correspondants.

Les problèmes que pose en pratique clinique l'augmentation du risque suicidaire lié à la prise d'antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ont été saisis par les firmes pharmaceutiques comme une opportunité pour commercialiser avec plus d'ardeur des produits bien plus dangereux dans le cadre de la pédiatrie.

Les nouvelles substances et leur sécurité d'utilisation

Cet accroissement des prescriptions de nouveaux médicaments psychiatriques chez les enfants soulève de nouvelles questions en matière de sécurité d'utilisation. Jusqu'à récemment, les cliniciens qui traitaient les enfants avec des psychotropes disposaient de règles standardisées en matière de posologie acquises grâce à l'expérience clinique des uns et des autres. Vu l'incertitude, la prudence leur imposait d'augmenter progressivement les doses et de surveiller de près l'apparition d'effets indésirables. Bien que ces calculs empiriques en pédiatrie ne fussent pas basés sur des résultats d'essais cliniques randomisés, il y a toute raison de croire que cette méthode était la plus sûre. Aujourd'hui, au contraire, les firmes pharmaceutiques fixent les dosages de leurs produits par le biais d'essais cliniques randomisés qui sont construits de manière à servir d'abord les intérêts du marketing avant celui des enfants [2].

Très récemment, ce mélange d'intérêts convergents a été contrecarré par les agences de régulation. Celles-ci, depuis les années 1990, exigent des firmes qui réalisent des essais cliniques sur les enfants qu'elles établissent le profil de sécurité des médicaments. Un grand nombre d'essais cliniques ont alors été menés, mais leurs résultats, quand ils n'allaient pas dans le sens espéré, soit n'ont pas été publiés, soit ont été interprétés de façon grossièrement et intentionnellement erronée. Malheureusement, alors que nous pensions entrer dans une période où nous disposerions de plus de données pour orienter les pratiques cliniques, nous devons actuellement nous inquiéter plus que jamais de la qualité de ces données.

Les stratégies promotionnelles

Vu les difficultés rencontrées par les firmes pharmaceutiques pour prouver l'efficacité de leurs médicaments, on assiste à l'émergence de nouvelles stratégies promotionnelles. Plutôt que d'informer les cliniciens directement ou de tenter d'obtenir un

enregistrement, ce qui les oblige à publier une partie de leurs données, la promotion d'une médication dans une nouvelle indication se fait par une voie détournée. Les nouveaux outils de promotion sont des articles pseudo-scientifiques contenant des données mal interprétées publiées dans des revues de prestige ou des présentations faites par des membres du corps académique sponsorisés lors de congrès médicaux. Ces techniques permettent d'ancrer dans le savoir des cliniciens la pertinence d'une nouvelle entité nosologique ou autrement dit d'une nouvelle maladie chez l'enfant, et la certitude de l'efficacité du médicament produit par la firme. Cette pratique a un double intérêt : outre le fait qu'elle permet de garder la mainmise sur les données issues des essais cliniques, elle représente une sérieuse économie dans les dépenses publicitaires, puisque le budget des honoraires versés aux professeurs « experts » est moindre que celui des salaires des nombreux délégués commerciaux.

Les autres facteurs de l'accroissement des prescriptions

Les firmes pharmaceutiques ne sont pas seules en cause dans cette modification de nos façons d'appréhender les troubles du comportement. D'une part, dans de nombreux pays, le fait de poser un diagnostic précis face à un enfant en difficulté est souvent un préalable nécessaire pour obtenir une aide psychosociale ou une allocation d'invalidité [3]. Cette aide peut être fournie sous forme d'argent, d'aide pédagogique particulière ou d'accès à des formes de thérapie spécifiques. Refuser de poser un diagnostic peut avoir pour conséquence la suppression de ces appuis précieux dont bénéficie la famille.

D'autre part, à l'instar des traitements destinés aux adultes, la croyance que les essais cliniques prouvent l'efficacité des traitements est bien ancrée. Dans le cas des enfants, elle s'accompagne en plus de l'idée que ceux-ci vont prévenir les risques majeurs pour l'avenir que pose une maladie non traitée durant l'enfance. Face à de tels arguments, la plupart des parents se sentent obligés d'accepter une médication pour leur enfant. Et ce d'autant plus que ces médicaments sont perçus comme dénués d'effets indésirables et que les cliniciens ne se pressent pas pour les informer correctement à ce sujet.

Finalement, d'une certaine façon, les parents ont de tout temps utilisé des sédatifs, sous forme de potions ou de sirops divers, pour gérer certains enfants. Dans le même ordre d'idée, on observe un recours fréquent aux antipsychotiques chez les enfants placés en institution d'accueil ou ayant des troubles de l'apprentissage. Ce phénomène ancien semble s'être fortement amplifié ces dernières années [4].

Un facteur important qui vient s'ajouter à ceux décrits plus haut est l'utilisation généralisée de critères opérationnels. En 1980, la troisième édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (*Diagnostical and Statistical Manuel of Mental Disorder* [DSM III]) a introduit la notion de critères opérationnels afin de dépasser les profondes différences de points de vue entre la psychiatrie biologique et les approches psychodynamiques. Même si nous ne nous accordons pas sur les causes d'un problème ou sur les manières de le résoudre, nous sommes certainement capables d'affirmer communément si cinq symptômes cliniques sont présents ou non chez un patient. Dans le cas d'une dépression, par exemple, la présence de cinq items parmi les neuf proposés signifie que vous remplissez les critères pour ce trouble [5].

Mais à y regarder de plus près, le fait de rassembler cinq critères d'un trouble ne veut pas forcément dire que l'on en est atteint. Reprenons par exemple, comme dans le chapitre 4, le cas de certaines femmes enceintes ou celui de n'importe lequel d'entre nous souffrant d'une grippe : les critères d'une dépression seront probablement rencontrés si le sommeil et l'appétit sont perturbés, si de l'anxiété et de la fatigue sont constatées, ainsi qu'une perte d'intérêt pour les activités habituelles. En 1980, on prenait pour un fait acquis qu'un bon sens clinique permettrait de faire la différence et que si quelqu'un présentait un de ces critères particuliers pour une autre raison, il ne se verrait pas affublé d'un diagnostic de dépression. Mais quand les critères ont commencé à être diffusés sur Internet, souvent par les firmes pharmaceutiques elles-mêmes, de nombreuses personnes ont fait leurs propres recherches. Elles ont trouvé une série de critères qui décrivaient leurs difficultés ou celles d'un proche, par exemple de leur enfant, et sont arrivées à tort à la conclusion qu'il s'agissait bien là d'une maladie. J'ai vu des gens faisant une brillante carrière dans la vie publique m'affirmer, sans ironie, qu'après avoir fait des recherches sur Internet, ils étaient convaincus d'être atteints d'un syndrome d'Asperger, d'un TDAH ou d'un trouble bipolaire.

Notons encore que dans le cas du TDAH, nous sommes témoins d'un phénomène à rebours du courant habituel qui voit s'étendre un diagnostic et donc un marché de la population adulte vers celle des enfants. En effet, les firmes pharmaceutiques, galvanisées par le succès du marché des psychostimulants pour enfants, ont organisé des campagnes pour faire reconnaître les formes adultes de TDAH, ce qui a mené à une augmentation de la consommation de stimulants chez les adultes [16].

L'UTILISATION DE STIMULANTS

Les stimulants tels que l'arsenic, la strychnine, le camphre et la coca (ou plus tard la cocaïne) ont été utilisés pour soulager les problèmes nerveux depuis plus d'un siècle. Suite à une célèbre expérience involontaire – une inondation de son laboratoire à Leningrad en 1924, qui faillit causer la mort par noyade des chiens destinés aux expérimentations – Pavlov remarqua que ceux-ci restaient très nerveux après l'incident. Même s'ils avaient tous vécu le même événement, les réactions des chiens étaient variables. Certains étaient très invalidés par ce que Pavlov nomma une « névrose traumatique », alors que d'autres l'étaient beaucoup moins. Les réponses des chiens traumatisés aux tentatives de traitement furent aussi fort différentes : certains se trouvaient améliorés avec des sédatifs tandis que d'autres l'étaient avec des stimulants. Ceci permit de montrer que des produits très différents pouvaient être efficaces pour soulager un même trouble selon le type constitutionnel (ou le type de personnalité) des individus [5].

Cette idée fut ensuite développée par Hans Eysenck sous la forme d'une théorie de la personnalité sophistiquée qui, reprenant des concepts préalablement décrits par Carl Gustav Jung, faisait la distinction entre les introvertis et les extravertis. Selon Eysenck et Jung, les introvertis gardent leurs angoisses à l'intérieur d'eux-mêmes, ce qui les prédispose à des troubles phobiques ou obsessionnels et aux névroses d'angoisse, alors que les extravertis exposent leurs difficultés dans l'espace interpersonnel, de sorte qu'elles sont partagées avec les autres, ce qui les prédispose

à l'hystérie et la psychopathie. Ces deux tempéraments reposaient pour Eysenck sur des bases biologiques. Ils étaient déterminés par les gènes plutôt que par l'éducation. Pour argumenter cette hypothèse, il utilisa la différence de sensibilité des introvertis et des extravertis aux effets des stimulants et des sédatifs. Les réponses données par un sujet au test de personnalité d'Eysenck permettent, en effet, de prédire quelle quantité d'anesthésiant sera nécessaire pour l'endormir en vue d'une intervention chirurgicale, les introvertis nécessitant de plus fortes doses que les extravertis. Les extravertis, par ailleurs, sont plus sensibles à l'effet des stimulants qui peuvent avoir sur eux des effets paradoxaux, c'est-à-dire sédatifs [6].

Dans les années qui précédèrent la Première Guerre mondiale, en parallèle à cette élaboration théorique, une série de produits de type amphétaminique furent synthétisés [7]. Il fallut quelques années pour que les chimistes découvrent leurs propriétés stimulantes. La poursuite des recherches conduisit à la découverte de la dexamphétamine en 1935, une amphétamine avec des propriétés stimulantes nettement plus marquées que les autres. Cette substance connut très vite un grand succès et remplaça l'usage des autres stimulants. Elle fut testée dans différents troubles tels que la narcolepsie, certains troubles anxieux et une problématique qui a depuis été rebaptisée TDAH.

En 1937, Charles Bradley rapporte d'ailleurs les effets bénéfiques de la benzédrine sur une série d'enfants soignés pour des troubles du comportement dans ces termes : « Voir une unique dose de benzédrine produire une plus grande amélioration des performances scolaires que les efforts combinés d'une équipe compétente travaillant dans un cadre des plus favorables aurait été presque démoralisant pour les enseignants si l'amélioration n'avait pas été aussi gratifiante d'un point de vue pratique. » [8].

L'ÉMERGENCE DU TDAH

La réponse des enfants aux stimulants a désormais légitimé le concept de TDAH mais, en réalité, nous savons très peu de choses sur ce trouble. Parmi la variété d'enfants au comportement difficile et perturbé dans les institutions de soins dans les années 1930, seul un petit groupe, celui auquel se réfère Bradley, répondait aux stimulants, alors que les autres réagissaient mieux aux sédatifs. Mais cette réponse limitée aux stimulants a eu pour conséquence une lente augmentation de leur utilisation. En 1954, un nouveau produit de cette classe est apparu, le méthylphénidate, qui, lors d'essais cliniques, a montré son efficacité sur un groupe d'enfants similaire à celui observé par Bradley. C'est ce qui fut le point de départ de l'émergence, à la fin des années 1950, du concept de dysfonctionnement cérébral a minima (DCM), qui permettait d'expliquer la réponse paradoxale des enfants hyperactifs aux stimulants. Il y a eu de nombreuses hypothèses sur les causes de ce DCM. Furent évoquées, par exemple, la possibilité d'une souffrance fœtale mineure lors de l'accouchement ou une allergie à des additifs alimentaires. Le diagnostic de DCM était souvent associé à de l'hyperactivité.

Du DCM au TDAH

Le DCM s'est appelé TDAH dans la troisième édition du *Manuel de diagnostic et de statistique des troubles mentaux*, en 1980 [9,10]. Mais ce terme désigne un état dans

lequel des enfants peuvent être soit hyperactifs, soit inattentifs ou les deux, sans se référer à un trouble spécifique. Étant donné la nature imprécise de ces deux qualificatifs, le risque de poser des diagnostics à mauvais escient paraît inévitable.

Avec l'émergence de ce concept, une large variété de troubles se manifestant par de l'hyperactivité et d'autres suggérant un DCM ont été rassemblés en un seul groupe qui aurait en commun une même pathologie dont le seul traitement serait le méthylphénidate. Ce diagnostic connaît désormais un immense succès populaire et le médicament, bien qu'existant depuis 25 ans, a été soudainement prescrit de façon exponentielle [11]. Cet enthousiasme s'est développé en premier lieu aux États-Unis avant d'envahir l'Europe.

Les différentes hypothèses

Les premières hypothèses avancées pour expliquer ce syndrome furent que quelque chose ne tournait pas rond dans le cerveau des enfants hyperactifs et que ce médicament qui diminuait l'appétit, altérait le sommeil et excitait un enfant normal produisait un effet opposé et donc sédatif chez les enfants TDAH. Par la suite, Judith Rapoport démontra que certains enfants sans problème réagissaient également de cette façon. Cette observation déplaça la distinction entre les enfants sains et ceux atteint de TDAH vers une différenciation des effets constatés chez les enfants par rapport aux adultes. Cette hypothèse fut ensuite également écartée.

Actuellement, nous sommes face à deux possibilités : l'une consiste à affirmer l'existence du TDAH qui serait une anomalie dans le cerveau corrigée par les psychostimulants, et l'autre à y voir une prédisposition constitutionnelle, l'extraversion, une caractéristique fréquente chez les humains, qui leur confère la particularité d'être plus sensibles aux effets calmants des stimulants que les intravertis.

Une troisième possibilité, décrite par Trevor Robbins, serait que les effets des psychostimulants dépendraient du niveau de l'activité de base de la personne ou de l'animal qui les prend. Autrement dit, si le niveau d'activité de départ est élevé, le médicament produira un effet calmant, et si le niveau de départ est bas, un effet excitant.

Au départ, la réponse paradoxale des enfants aux psychostimulants semblait pour certains cliniciens étayer la nature pathologique de ce trouble. Des traitements d'épreuves étaient proposés aux parents et si l'enfant y répondait favorablement, le diagnostic de TDAH était clairement établi. Mais on sait désormais que les enfants et même les adultes ont des réactions variables, qu'ils soient atteints de troubles comportementaux ou non.

Tous ces éléments suggèrent que l'hyperactivité pourrait être un trouble lié à l'intensité de l'extraversion plutôt qu'à une entité pathologique appelée TDAH qui frapperait, comme le prétendent les firmes pharmaceutiques, les enfants. Quand, dans certains contextes, on pose ce diagnostic chez près de 15 % des enfants, il est difficile de croire qu'il s'agisse d'une pathologie clairement délimitée [14].

Les conséquences de ce nouveau concept

Quoi qu'il en soit, la situation telle qu'elle se présente à nous aujourd'hui a de nombreuses raisons de nous surprendre. Constatons déjà que le tabou qui consiste

à donner, avec l'assentiment de tous, des psychotropes aux enfants a été franchi. Un proportion importante d'enfants, plus particulièrement en Amérique du Nord, reçoivent même des cocktails de médicaments psychiatriques. Un autre point étonnant, c'est que personne ne semble s'inquiéter de l'absence de distinction pharmacologique entre les médicaments utilisés dans cette indication, tels que le méthylphénidate ou la dextroamphétamine, et un certain nombre de drogues illicites telles que la cocaïne ou le speed. D'un côté, nous considérons le premier groupe de substances comme étant sans danger alors que l'instant d'après, le même type de produit nous apparaît comme une menace majeure pour la société [12,13].

Le traitement a d'abord été recommandé pour une période de temps limitée, les enfants sortant en général de leurs difficultés en grandissant. Mais depuis, une nouvelle tendance est apparue, qui consiste à reconnaître des formes légères de ce trouble chez les adultes qui pourraient alors également répondre aux stimulants. Il est devenu de plus en plus habituel d'entendre un étudiant demander une prescription de psychostimulants durant la période d'examens en prétextant des troubles de concentration liés à son TDAH. En réalité, l'amélioration de la concentration est un effet banal des psychostimulants. Et cette pratique, outre le fait que l'étudiant se voit affublé d'un diagnostic à vie, pose des problèmes de consommation chronique de stupéfiants (voir le chapitre 18).

Rappelons que le fait de ressentir un bénéfice lors de la prise de ces médicaments n'implique pas que l'on soit atteint d'une maladie. L'effet positif du traitement ne permet donc pas de poser un diagnostic. D'autres hypothèses permettent d'expliquer ce qui se passe, comme nous le verrons plus loin.

Malgré cela, un grand nombre de cliniciens, durant les dernières années, ont participé activement à promouvoir le diagnostic de TDAH chez l'adulte et donc l'utilisation de psychostimulants. Le livre *Shadow Syndromes* illustre ce propos.

Un autre aspect de cette utilisation croissante de stimulants et de drogues psychotropes aux États-Unis, et surtout chez les enfants, est que ce phénomène concerne essentiellement la classe moyenne. On peut supposer que cette particularité provient du fait que l'utilisation de ces produits s'accompagne de la croyance qu'ils procurent un certain avantage compétitif sur le plan de la réussite socioprofessionnelle. En Europe, en revanche, les médicaments psychotropes était jusqu'à récemment prescrits afin d'endormir des problèmes sociaux. L'adulte TDAH européen représente une exception à cette règle, puisqu'il est lui aussi issu de la classe moyenne. Ceci soulève des questions concernant l'amélioration des performances qui seront traitées dans le chapitre 20.

LES TRAITEMENTS DU TDAH PAR LES PSYCHOSTIMULANTS

Nul doute ne subsiste concernant le fait, démontré par les essais cliniques, que les psychostimulants sont susceptibles d'induire des modifications comportementales très nettes chez certains enfants. Le traitement peut améliorer la vie de ces enfants en leur permettant de mener une vie sociale plus adaptée et de s'appliquer à des tâches nécessaires à leur développement. En revanche, il est beaucoup moins évident que

ces effets se traduiront dans le long terme par une augmentation de performances sociales et scolaires.

En parallèle de ces constats, la prudence s'impose lors de la prescription de psychostimulants chez les enfants, les adolescents et les adultes. Un suivi clinique rigoureux doit être instauré pour vérifier les bénéfices immédiats et rechercher des indicateurs d'améliorations à long terme.

Ceci étant dit, refuser de prescrire de façon catégorique en privilégiant une approche uniquement non médicamenteuse pour des raisons éthiques est une position difficilement défendable quand on sait qu'une prescription de psychostimulants judicieusement posée va aider considérablement certains enfants et leur famille. Dans l'intérêt de l'enfant, toutes les options thérapeutiques doivent être envisagées.

Un nouveau produit comparable aux stimulants, le modafinil, est apparu dans les années 1990 et a été mis sur le marché pour traiter la narcolepsie. Il fut considéré comme un médicament orphelin par les agences de régulation, vu que la rareté de ce syndrome ne permettait à aucune firme de s'assurer des bénéfices conséquents. Les fabricants du produit lui ont supposé un profil nouveau : un effet d'augmentation de la vigilance semblable à celui de la dexamphétamine, mais sans les effets euphorisants ou activateurs, et un risque probablement moindre de dépendance. Ce genre de déclaration est typique lors de l'apparition d'un nouveau médicament et à l'usage, il semble que ce produit ne se différencie pas des autres stimulants. Son utilisation s'est étendue aux enfants avec TDAH et il est également commercialisé pour « une somnolence diurne excessive ». Il est inclus ici dans le groupe des stimulants, mais son profil d'effets indésirables reste mal connu et diffère probablement de celui des psychostimulants classiques.

LES TRAITEMENTS DU TDAH AVEC DES MÉDICAMENTS NON STIMULANTS

Nous nous sommes maintenant familiarisés avec les stimulants, suite à leur utilisation massive ces dernières années. Mais auparavant, dans les années 1960, ces produits auraient été classés dans la liste des stupéfiants et dès lors soumis à une législation de contrôle particulière, vu les possibilités d'abus qu'elles entraînent. Les cliniciens ont de ce fait, à cette époque, testé une série d'autres agents pour agir sur le TDAH et notamment les antidépresseurs. Parmi ceux-ci, ceux qu'on a appelé des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline (ISRN), apparus dans les années 1970, comme la désipramine, par exemple, s'avéraient nettement plus efficaces que les ISRS.

Eli Lilly a suite à cela développé un ISRN, l'atomoxétine, et obtenu une autorisation de mise sur le marché avec l'indication du traitement du TDAH. Ce produit est supposé être un traitement du TDAH qui ne doit pas être classé parmi les stupéfiants. L'atomoxétine a débuté comme un antidépresseur potentiel, mais a donné de mauvais résultats dans les essais cliniques pour cette indication. Elle a ensuite été réorientée vers des indications telles que l'incontinence urinaire, avant de trouver une niche commerciale pour le TDAH. Cette substance ne possède aucun avantage spécifique par rapport aux autres inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline ou

aux stimulants, mais son utilisation nous permet d'observer quelques particularités complexes dans le domaine du TDAH. Les enfants qui répondaient auparavant aux ISRN étaient-ils déprimés ? Ou est-ce que les enfants auxquels on pose un diagnostic de dépression parce qu'ils répondent aux antidépresseurs sont en fait atteints de TDAH ? Notre capacité à faire la part des choses et à préciser ce qui se passe chez ces enfants est fortement compromise par les efforts des firmes pharmaceutiques pour diffuser et promouvoir les diagnostics de TDAH ou de dépression. En effet, coincés dans des diagnostics, dans des entités nosologiques définies comme des maladies, nous n'avons plus le recul suffisant pour comprendre les effets des différentes substances utilisées. Le fait que certains enfants répondent à des médicaments actifs sur le système noradrénergique alors que d'autres répondent à des substances actives sur le système sérotoninergique pourrait être mieux interprété si l'on se réfère à une différence fondamentale d'un point de vue physiologique, qui serait la conséquence de leur développement au départ, de leur tempérament et de leur personnalité.

Enfin, lorsque les stimulants ou les antidépresseurs sont inefficaces chez les enfants, certains cliniciens prescrivent, depuis peu, des anticonvulsivants ou des antipsychotiques. En suivant l'hypothèse que l'hyperactivité de l'enfant serait imputable à un trouble bipolaire non diagnostiqué plutôt qu'à un TDAH.

Gillberg, en Suède, a récemment développé une nouvelle théorie qui fait son chemin en Europe, et pas encore aux États-Unis, selon laquelle ces enfants souffriraient de DAMP : un déficit de l'attention, du contrôle moteur et de la perception [15]. Ce trouble se situerait à mi-chemin entre le TDAH et le syndrome d'Asperger et est en général traité par des antipsychotiques, le plus souvent la rispéridone.

Tout ceci, que ce soit le diagnostic de bipolarité ou de DAMP chez l'enfant, est un leurre qui relève essentiellement de la biomythologie. La question principale est de déterminer si le traitement apporte une aide ou non et même lorsqu'il est efficace, il reste impératif de surveiller avec attention l'apparition d'effets indésirables.

LES TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX DU TDAH

À côté des médicaments, une série d'interventions psychosociales peuvent être utiles pour aider un enfant qui a reçu un diagnostic de TDAH. La plupart des interventions se concentrent sur la dynamique familiale, non pas en supposant que la famille est à l'origine du problème mais en se basant sur le constat que ce trouble, même lorsqu'il est géré par des médicaments, peut s'apaiser si on améliore la qualité des liens et la cohérence au sein de la famille. Les études à grande échelle réalisées sur le long terme, comparant les approches médicamenteuses et non médicamenteuses, suggèrent que les résultats obtenus sont comparables [16].

Il y a un chevauchement important en termes de comportement entre les enfants qui sont diagnostiqués TDAH et ceux que l'on rangeait précédemment dans la catégorie des troubles des conduites ou des troubles oppositionnels avec provocation. Le TDAH est devenu un terme générique pour qualifier tous les enfants turbulents. Mais la majorité des troubles du comportement ne sont pas attribuables à un dysfonctionnement de l'enfant. Dans la plupart des cas, des problèmes intrafamiliaux de

nature très diverse, améliorables par des interventions psychosociales, sont en cause. L'accompagnement bien mené de ces familles permet souvent d'obtenir une résolution des troubles qui ont justifié la consultation, ou une réduction de l'intensité de ce que l'on a nommé « hyperactivité » [17].

LES EFFETS INDÉSIRABLES ET LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les psychostimulants (tableau 8.1) sont prescrits en augmentant lentement les doses. Les doses de dexamphétamine et de méthylphénidate vont de 5 à 60 mg. Leur demi-vie est courte et le médicament est dès lors donné en plusieurs prises (2 à 3 fois par jour). Des formules retard sont actuellement disponibles (voir le tableau 8.1).

Les effets indésirables des psychostimulants sont nombreux.

L'augmentation de l'hyperactivité, par exemple, avec une augmentation de l'énergie motrice et de l'initiative. Cette énergie débordante est souvent désordonnée et donc peu productive.

Les troubles du sommeil, de l'anxiété croissante pouvant mener à des états paranoïdes. Si de tels effets apparaissent, le traitement doit être interrompu.

La nervosité, les palpitations, une irritabilité plus importante et de l'agressivité, l'exacerbation de tics. Ces effets peuvent s'aggraver avec le maintien du traitement.

D'autres problèmes classiquement liés à l'utilisation de psychostimulants sont la perte d'appétit, la perte de poids et un ralentissement de la croissance. Ce retard de croissance doit être pris au sérieux. Une solution possible est de faire des pauses dans le traitement, par exemple durant les vacances.

Le risque majeur de la prescription de psychostimulants, d'antidépresseurs, d'antipsychotiques chez les enfants est la mort subite qui peut résulter d'un problème cardiaque préexistant méconnu ou être causée par un effet dopaminergique néfaste sur la régulation du système cardiorespiratoire.

Le dernier problème à envisager est celui de la dépendance physique. Le fait que ces produits soient utilisés chez des enfants avec des problèmes nerveux ne fait pas disparaître ce problème. Le symptôme de sevrage le plus fréquent est l'apparition d'un syndrome dépressif. On observe de plus en plus souvent des enfants qui sont d'abord traités pour un TDAH et ensuite pour une « dépression ». Les études sur le long terme montrent aussi avec un bon niveau de certitude qu'une proportion des enfants traités avec des stimulants risque de développer plus tard une consommation abusive de stimulants ou d'autres drogues illicites.

Les stimulants interagissent potentiellement avec les IMAO et certains antihypertenseurs. Mais dans leur utilisation la plus courante, il y a peu de risque d'interaction.

L'UTILISATION DES ANTIDÉPRESSEURS CHEZ LES ENFANTS

Il fut longtemps tenu pour acquis que les antidépresseurs ne fonctionnaient pas chez les enfants [18]. Malgré des essais cliniques répétés ne montrant aucun bénéfice, l'utilisation des antidépresseurs et surtout des ISRS a continué à s'étendre dans ce groupe durant les années 1990. Encouragées par la Food and Drug Administration (FDA), les firmes ont réalisé d'autres essais pour tester l'efficacité de ces médicaments dans les TOC, la phobie sociale, les troubles paniques et la dépression [19]. La plupart

Tableau 8.1 Les psychostimulants les plus fréquemment prescrits

DCI	NOM DE SPÉCIALITÉ		
	FRANCE	BELGIQUE/SUISSE	CANADA/ÉTATS-UNIS
Dexamphétamine	–	–	Dexedrine®/Dexedrine®
Dexamphétamine et d,l amphétamine		–	–/Adderall®
Méthylphénidate	Ritaline®	Rilatine®/Ritaline®	Biphentin®, Ritalin®/ Ritalin®
Dexméthylphénidate		–	–/Focalin®
Formulations à libération prolongée			
Dexamphétamine			Adderall® XR/ Adderall® XR
Méthylphénidate	Concerta® LP Quasym® LP Ritaline® LP	Concerta®/Ritaline® SR et LA	Concerta®/Concerta®, Equasym®, Medikinet®
Les « stimulants » non contrôlés			
Modafanil	–	Provigil®/–	–/Provigil®
Atomoxétine	–	Strattera®/–	Strattera®/Strattera®

DCI : dénomination commune internationale.

de ces études concernant la fluoxétine, la sertraline, la paroxétine ou la venlafaxine soit ne furent pas publiées, soit furent interprétées de façon volontairement biaisée, notamment en ce qui concerne les actes suicidaires et l'agressivité, comme nous allons le voir plus bas [20]. Les conclusions de ces programmes de recherches cliniques étaient les suivantes : la plupart des ISRS montraient des bénéfices dans les TOC et la phobie sociale, mais pas de bénéfices clairs dans la dépression et l'anxiété généralisée.

Ces résultats correspondent en réalité au modèle de Pavlov et Eysenck décrit plus haut : les introvertis ont plus de risques de développer des TOC ou des phobies sociales alors que les extravertis ont plus de chances d'être hyperactifs et de faire des passages à l'acte.

Ce même programme d'essais cliniques mit en lumière une série de risques. Quelle que soit l'indication pour laquelle ils sont prescrits, les ISRS sont associés à une augmentation des risques suicidaires chez les enfants. Ce fait n'a pas été détecté plus tôt parce que les chercheurs académiques analysant la littérature n'ont pas réalisé que ce qui était repris sous le terme « labilité émotionnelle » faisait référence à des cas d'enfants qui devenaient suicidaires. Les données publiées actuellement suggèrent un risque d'actes ou d'idéations suicidaires multiplié par deux avec ces médicaments comparés au placebo. De la même manière, une analyse fouillée de ces études nous fournit des preuves incontestables du fait que ce que désigne le terme « hostilité » chez les enfants sous ISRS sont des comportements agressifs incluant du risque de passage à l'acte et d'homicide.

Suite à ces découvertes, les agences de régulation ont diffusé des avertissements concernant les dangers de l'utilisation d'antidépresseurs chez les enfants. Tout d'abord parce que ces risques découverts n'étaient pas compensés par des bénéfices clairs, à la différence de la situation chez les adultes, où il semble qu'une certaine efficacité puisse être démontrée.

Il reste à considérer, comme mentionné plus haut, la prescription d'ISRS chez les enfants souffrant de TOC. Bien que les approches psychothérapeutiques structurées semblent être le meilleur traitement pour ce type de problème, un traitement médicamenteux, sous surveillance rapprochée pour éviter les risques, s'avère nécessaire dans certains cas.

Tous les effets secondaires des antidépresseurs concernant les adultes décrits dans le chapitre 5 peuvent se retrouver chez l'enfant. Précisons qu'une incertitude subsiste quant aux effets de ces médicaments sur un cerveau en plein développement.

Les ISRS sont responsables de retard de croissance et sont susceptibles d'induire des troubles sexuels au long cours. En effet, puisqu'on observe chez certains adultes sous ISRS des taux d'hormones sexuelles réduits et des troubles des fonctions sexuelles, on est en droit de supposer des effets sur la puberté des enfants dont nous ignorons tout jusqu'à présent (voir les chapitres 5 et 20).

L'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES CHEZ LES ENFANTS

Alors que, jusqu'à récemment, les antipsychotiques étaient utilisés avec parcimonie chez les enfants, on assiste actuellement à une augmentation nette de leur prescription, et ce pour différentes raisons. Tout d'abord, ces médicaments ont été prescrits pour gérer les effets secondaires des psychostimulants chez les enfants. Ensuite, les cliniciens y ont recours, principalement aux États-Unis, dans le cadre de la manie actuelle qui consiste à diagnostiquer des troubles bipolaires chez des enfants de plus en plus jeunes, parfois même en âge préscolaire. Ils sont également administrés lors de recherche ou en pratique clinique chez ceux qui présenteraient des symptômes annonciateurs présumés d'une schizophrénie dans le but d'en prévenir le développement ultérieur. Enfin, ces médicaments sont proposés dans la gestion de nouveaux désordres comme le DAMP ou d'autres troubles du spectre autistique. Dans pratiquement tous les cas que nous venons de décrire, les antipsychotiques concernés sont ceux de la nouvelle génération.

Or, les très nombreux essais cliniques qui ont été réalisés avec ces nouveaux agents dans ces différentes indications ont produit de maigres résultats. Certaines études ont été interrompues avant leur terme et d'autres ont fourni des données qui n'ont jamais été publiées. Dès lors, il est difficile de prédire avec certitude la fréquence à laquelle les effets indésirables se manifestent chez les enfants. Mais nous avons néanmoins toutes les raisons de penser que les enfants présentent une sensibilité plus importante à la prise de poids, au diabète, aux autres troubles métaboliques, aux problèmes cardiologiques et à tous les effets déjà décrits chez les adultes. Par ailleurs, nous ne connaissons rien de l'impact de ces drogues sur un cerveau en plein développement.

En dehors des cas où les troubles de l'enfant sont extrêmement sévères et/ou si la réponse au médicament est très nette et apporte des bénéfices substantiels, l'utilisation d'antipsychotiques chez les enfants est difficilement justifiable en dehors d'un traitement à très court terme. Concernant les indications citées plus haut, d'autres objections doivent encore être soulevées. Premièrement, le fait que le trouble bipolaire n'existe pas chez les enfants est l'objet d'un large consensus. Celui-ci, en effet, démarre rarement avant l'adolescence. Deuxièmement, bien que ces médicaments soient appelés « antipsychotiques », il n'y a aucune de raison de penser qu'ils puissent retarder l'émergence d'une psychose. Troisièmement, leur utilisation pour gérer les effets secondaires des autres traitements, tels que les tics ou l'hyperactivité, est infondée. Il est préférable d'interrompre le médicament en cause. Finalement, les antipsychotiques sont utilisés pour gérer les comportements difficiles des enfants et notamment ceux chez lesquels un diagnostic d'hyperactivité a été posé. Il n'y a en soi rien de nouveau dans le fait de calmer chimiquement les enfants difficiles, mais ce problème prend un caractère abusif quand, au lieu de mettre en garde les professionnels et le public contre les dangers de ces produits, ils sont au contraire présentés et promotionnés par les firmes pharmaceutiques comme des médicaments inoffensifs.

LES AUTRES USAGES DES PSYCHOSTIMULANTS

Le TDAH chez l'adulte

Bien qu'une étude récente (l'étude MTA) montre que l'hyperactivité disparaît avec l'âge, nous sommes actuellement témoins d'une campagne publicitaire offensive visant à promouvoir le diagnostic de TDAH à l'âge adulte. Les ruptures conjugales, les échecs professionnels ou les abus de drogues seraient des signes de cette pathologie sous-jacente méconnue. Nous sommes dès lors fortement encouragés à réenvisager nos diagnostics sous cet angle par les firmes pharmaceutiques. Ce qui est surprenant dans ce que l'on observe actuellement, c'est que 4 enfants sur 5 atteints de TDAH sont des garçons, alors que plus de la moitié des adultes que l'on diagnostique TDAH sont des femmes. Voilà sans doute le seul trouble en médecine dont le rapport homme/femme s'inverse avec l'âge.

Les stimulants dans l'anxiété et la dépression

Les stimulants sont supposés avoir peu d'effets sur la dépression. Ceci peut être attribué au fait qu'ils ont été testés sans succès dans les années 1940 et 1950 dans des cas de dépression tels que la mélancolie, la dépression sévère endogène ou la dépression psychotique. Ces dépressions, paradoxalement, répondait mieux à des médicaments sédatifs tels que certains antidépresseurs tricycliques.

Dans les années qui suivirent, les années 1950, 1960 et 1970, les stimulants furent utilisés régulièrement pour des états de fatigue constante, des dépressions névrotiques ainsi que pour les troubles anxieux. Le premier essai clinique randomisé contre placebo en médecine étudiait l'effet de la dexamphétamine dans la dépression et dans la schizophrénie. Cette étude montra que ce stimulant aidait les patients avec une dépression, mais pas ceux avec un diagnostic de schizophrénie [21]. Nous disposons en effet de nombreuses preuves que les stimulants sont tout aussi efficaces

que les ISRS pour les troubles nerveux communs [22]. Étant donné que les ISRS ne se sont jamais montrés efficace dans la dépression mélancolique du type de celle qui répondait aux antidépresseurs de première génération, si ce groupe de médicaments avait été introduit sur le marché dans les années 1950 ou 1960, on a toutes les raisons de penser qu'on ne les aurait pas nommés « antidépresseurs ».

L'utilisation de stimulants pour soulager des états nerveux chez l'adulte repose sur les mêmes principes que ceux qui ont été décrits plus haut chez les enfants. La réponse à ces médicaments va dépendre de certains aspects du tempérament. On peut donc également s'attendre à un effet sédatif chez les extravertis. Comme les temps ont changé, ce que l'on aurait précédemment appelé « dépression » ou « état nerveux » est maintenant rebaptisé TDAH pour l'unique et simple raison qu'il répond aux stimulants.

Les stimulants ont aussi été utilisés en association avec d'autres antidépresseurs, probablement parce que les cliniciens n'osent pas les prescrire isolément.

Les doses et les effets indésirables des stimulants lorsqu'ils sont utilisés dans cette indication sont les mêmes que dans celle du TDAH.

L'utilisation des stimulants dans la schizophrénie

Un des arguments régulièrement invoqués pour étayer l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie était que les stimulants et en particulier les amphétamines peuvent être responsables de troubles mentaux caractérisés par des sentiments paranoïdes ou des pensées stéréotypées qui présentent des similitudes avec certains états schizophréniques. On sait que les stimulants augmentent la quantité de dopamine dans le cerveau alors que les antipsychotiques bloquent la neurotransmission dopaminergique. D'où l'idée, qui a longtemps prévalu, que la schizophrénie serait causée par un fonctionnement excessif du système dopaminergique et qu'en conséquence, donner un stimulant à une personne atteinte de schizophrénie aggraverait sa situation.

Cependant, dans la clinique, ce n'est pas cela qui se produit, et les observations que nous faisons nous confrontent à une réalité plus complexe. En pratique, les amphétamines n'induisent des décompensations psychotiques qu'en cas d'usage chronique à des doses élevées. En revanche, il semble prouvé que plus d'un tiers des individus « schizophrènes » sont améliorés par les stimulants [23]. Dans les services de santé mentale, il n'est pas rare de voir des personnes traitées par des antipsychotiques y associer spontanément des amphétamines en automédication, ce qui peut nous faire supposer qu'elles en tirent des effets bénéfiques.

En fait, nous avons de bonnes raisons de penser que tous les individus qui sont traités pour schizophrénie par des antipsychotiques ne souffrent pas de cette pathologie. Et on observe qu'un certain nombre de personnes qui ont souffert d'hyperactivité durant l'enfance peuvent présenter un trouble psychotique dans leur vie adulte [24]. Si des antipsychotiques (qui ont l'effet inverse des stimulants) leur sont prescrits à ce moment-là, leur psychose peut s'aggraver.

L'abandon récent de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie a levé les inquiétudes liées à l'utilisation de stimulants dans la psychose et a permis d'observer en clinique les effets de cette prescription.

Classiquement, les antipsychotiques étaient considérés comme pouvant prévenir les psychoses induites par les amphétamines, mais c'est le plus souvent l'inverse qui se produit, à savoir que les amphétamines peuvent contrer les effets indésirables des antipsychotiques.

La littérature reste pauvre dans ce domaine mais, dans les faits, combiner un stimulant avec un antipsychotique permet de maintenir les effets positifs du second tout en soulageant ses effets indésirables. Par exemple, la démotivation induite par les antipsychotiques pourrait être améliorée par une diminution de la dose du traitement associée à une prescription de stimulant. La prise de poids induite par l'olanzapine, la clozapine et d'autres antipsychotiques pourrait également être réduite [25,26] par la prise de ces mêmes produits. L'augmentation de prolactine induite par les antipsychotiques, qui est responsable de règles irrégulières, d'un gonflement des seins et d'écoulement de lait, et ce même chez les hommes, pourrait être contrée par la prise d'un stimulant ou d'un agoniste de la dopamine tel que la bromocriptine. Les effets indésirables de type moteur qui ne répondent pas aux correcteurs pourraient aussi répondre à ce type de médication.

En général, les stimulants donneront de meilleurs résultats chez ceux d'entre nous qui sont les plus sensibles aux effets de blocage dopaminergique des antipsychotiques (sans doute 5 à 10 % de la population). Ce sont ceux qui auront, déjà à faibles doses, des effets indésirables de type moteur marqués et/ou de la démotivation.

L'observation du mode d'action de la clozapine nous permet de comprendre l'apparente incohérence de ces observations cliniques. Si on admet que les neuroleptiques améliorent un système de filtre (voir le chapitre 3) et que celui-ci est d'autant plus efficace qu'un nombre plus élevé de systèmes est bloqué, on peut supposer que si le produit prescrit ne débloque qu'un seul système, cela n'induira pas de conséquence fâcheuse dans l'immédiat.

Les stimulants et l'amélioration des performances cognitives

Suite à l'augmentation de l'utilisation des stimulants chez les enfants durant les années 1990, on a observé dans la décennie suivante une augmentation de leur consommation par les étudiants en période d'examen pour les aider à se concentrer et à rester éveillé. Depuis peu, ils circulent comme une drogue de rue et touchent tous les publics. Les agences du médicament et de la sécurité sanitaire s'inquiètent à juste titre de l'ampleur du phénomène et des questions d'éthique qu'il soulève (voir la section 7) [27].

Les autres états d'hyperactivité

Les stimulants peuvent être utiles dans d'autres troubles cérébraux comme la maladie d'Alzheimer ou d'autres types de démence, en particulier la démence sous-corticale, dans les traumatismes crâniens et la maladie de Parkinson. Dans les démences sous-corticales et dans les suites des traumatismes crâniens, les bénéfices peuvent provenir d'une accélération des fonctions cognitives. Au contraire, dans la maladie d'Alzheimer et les autres démences corticales, les bénéfices seraient du même type que pour le TDAH, c'est-à-dire qu'un niveau d'activité excessif serait inhibé par un effet paradoxal.

Ce même phénomène pourrait étendre les indications de ces médicaments à la manie. Certains cliniciens ont donné de la dexamphétamine ou d'autres stimulants à des patients maniaques et les ont calmés, de cette manière, temporairement. Ce qui vient d'être décrit est en lien avec une partie négligée du travail sur les stimulants de Robbins et al. (voir plus haut), qui postulent que les résultats obtenus avec les stimulants dépendent en partie du niveau d'activité de base de la personne qui les prend [28].

Finalement, les stimulants sont aussi utilisés pour le traitement de la narcolepsie, un désordre qui consiste en un endormissement soudain et involontaire (voir la section 6).

Références

1. Healy D., Nutt D. British Association for psychopharmacology consensus on childhood and learning disabilities – psychopharmacology. J Psychopharmacol 1997 ; 11 : 291–294.
2. Healy D. Mania. A short history of bipolar disorder. Baltimore : Johns Hopkins University Press ; 2008.
3. Diller L. The last normal child. Westport, Connecticut : Praeger Press ; 2006.
4. Olfman S. Bipolar children : Cutting-edge controversy, insights, and research. Westport, Connecticut : Praeger Press ; 2007.
5. Healy D. The creation of psychopharmacology. Cambridge, MA : Harvard University Press ; 2002.
6. Claridge G.C. Drugs and human behaviour. Londres : Allen Lane ; 1970.
7. Rasmussen N. On speed. New York : New York University Press ; 2008.
8. Bradley C. The behavior of children receiving benzedrine. Am J Psychiatry 1937 ; 94 : 577–585.
9. Klein R. Children and psychopharmacology. In : Healy D., éd. The psychopharmacologists. Vol 3. Londres : Arnold ; 2000. p. 309–332.
10. Rapoport J. Phenomenology, psychopharmacotherapy and child psychiatry. In : Healy D., éd. The psychopharmacologists. Vol 3. Londres : Arnold ; 2000. p. 333–356.
11. Diller L. Running on Ritalin. New York : Bantam ; 1998.
12. DeGrandpre R. Ritalin nation. New York : Oxford University ; 1998.
13. DeGrandpre R. The cult of pharmacology. New York : Duke University Press ; 2007.
14. LeFever G.B., Dawson K.V., Morrow A.L. The extent of drug therapy for attention deficit-hyperactivity disorder among children in public schools. Am J Public Health 1999 ; 89 : 1359–1364.
15. Gillberg C. Deficits in attention, motor control and perception : a brief review. Arch Dis Child 2003 ; 88 : 904–910.
16. Jensen P.S., Arnold E.L., Swanson J.M., et al. Three-year follow-up of the NIMH MTA study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007 ; 46 : 989–1002.
17. Hutchings J., Gardner F., Bywater T., et al. Parenting intervention in Sure Start services for children at risk of developing conduct disorder : pragmatic randomised controlled trial. BMJ 2007 ; 334 : 678–681.
18. Healy D. Let them eat Prozac. New York : New York University Press ; 2004.
19. Sharav V.H. The impact of FDA Modernization Act on the recruitment of children for research. Ethical Hum Sci Serv 2003 ; 5 : 83–108.
20. Healy D. Manufacturing consensus. Cult Med Psychiatry 2006 ; 30 : 135–156.
21. Dub L.M., Lurie L. Use of benzedrine in the depressed phase of the psychotic state. Ohio State Med J 1939 ; 35 : 39–45.
22. Chiarello R.J., Cole J.O. The use of psychostimulants in general psychiatry. Arch Gen Psychiatry 1987 ; 44 : 286–295.
23. Lieberman J.A., Kane J.M., Alvir J. Provocative tests with psychostimulant drugs. Psychopharmacology 1987 ; 91 : 415–433.
24. Bellak L., Kay S.R., Opler L.A. Attention deficit disorder psychosis as a diagnostic category. Psychiatr Dev 1987 ; 5 : 239–263.
25. Bowers M.B., Swigar M.E. Psychotic patients who become worse on neuroleptics. J Clin Psychopharmacol 1988 ; 8 : 417–421.
26. Huckle P.L., Thomas R. Pemoline and neuroleptic induced side effects. Ir J Psychological Med 1991 ; 8 : 174.
27. British Medical Association Ethics. Boost your brain power : ethical aspects of cognitive enhancement. www.bma.org.uk/ap.nsf/cognitiveenhancement2007.
28. Robbins T.W., Sahakian B.J. « Paradoxical » effects of psychomotor stimulant drugs in hyperactive children form the standpoint of behavioural pharmacology. Neuropharmacology 1979 ; 18 : 931–950.

CHAPITRE

9

Les troubles anxieux

- **Les médicaments utilisés dans l'anxiété** **138**
- **Les différentes types d'anxiété** **138**
- **Les différentes formes d'anxiété** **139**
  - Le trac **140**
  - L'anxiété névrotique **140**
  - La névrose phobique **141**
  - Le trouble panique **141**
  - La phobie sociale **142**
  - Le trouble obsessionnel compulsif **142**
  - L'hystérie et les troubles dissociatifs **143**
  - L'hypocondrie ou les troubles somatoformes **145**
  - Le trouble de l'anxiété généralisée **146**
- **La notion d'anxiolytique** **147**

LES MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS L'ANXIÉTÉ

Six groupes de médicaments sont utilisés pour soulager l'anxiété, ils sont repris dans l'encadré 9.1.

Encadré 9.1 Les médicaments utilisés pour contrôler l'anxiété

- Les antipsychotiques sont décrits dans la section 1.
- Les antidépresseurs sont abordés dans la section 2 et le chapitre 10.
- Les tranquillisants mineurs de type benzodiazépine sont repris dans le chapitre 9.
- Les médicaments actifs sur le système sérotoninergique sont discutés au chapitre 10.
- Les bêtabloquants tels que le propranolol sont abordés dans le chapitre 11.
- Les psychostimulants sont traités dans la section 4.

LES DIFFÉRENTES TYPES D'ANXIÉTÉ

Pour comprendre comment ces différents médicaments peuvent être utiles, il faut d'abord comprendre quelles sont les différents types d'anxiété. Ce terme recouvre quatre catégories d'expérience qui peuvent s'exprimer par une variété de symptômes.

La première est *l'anxiété psychique*, qui pourrait se traduire par l'inquiétude ou la préoccupation que quelque chose pourrait mal tourner. Ceci peut inclure également des idées, des pensées ou des impulsions de nature angoissante qui font irruption dans le psychisme. Cette forme d'anxiété peut se présenter avec de légers symptômes physiques tels qu'une augmentation de la tension musculaire et du rythme cardiaque, des sueurs ou des tremblements. C'est sur ce type d'anxiété qu'agissent les antipsychotiques ou les antidépresseurs.

La seconde est *la tension physique*, qui se manifeste par des nœuds dans différents muscles du corps. Ceci pourrait provenir d'une inhibition de l'action. Quand nous sommes envahis par des émotions ou inquiets, nous envisageons les différentes possibilités pour sortir de nos difficultés et dans ce processus, nous tendons nos muscles pour les tenir prêts à l'action qui pourrait s'imposer. Si nous ne faisons que ruminer sans déboucher sur une action, la tension de nos muscles ne peut pas se décharger et devenir chronique. La relaxation physique, l'activité ou les benzodiazépines sont ici efficaces.

La troisième forme consiste en un ensemble de *symptômes physiques* tels qu'une augmentation du rythme cardiaque ou de l'intensité des battements du cœur (palpitations), des tremblements de la main, des sueurs, des malaises susceptibles de provoquer un évanouissement, des nœuds dans l'estomac, des nausées franches, des spasmes intestinaux pouvant occasionner des diarrhées et de l'hyperventilation, qui consiste à respirer plus rapidement et moins profondément, pouvant causer des picotements des mains et des pieds, des vertiges et des troubles visuels. Les bêtabloquants peuvent apaiser en partie ce type d'anxiété.

Un quatrième type d'anxiété, de plus en plus souvent diagnostiquée ces dernières années, est appelée *anxiété dissociative*, et ses caractéristiques principales sont :

- la dépersonnalisation : la sensation d'être détaché ou hors de soi-même, ou d'avoir un corps qui ne fonctionne pas normalement (voir le chapitre 5) ;
- la déréalisation : l'impression que le monde est irréel, plat, ou comme si tout se passait sur une scène de théâtre (voir le chapitre 5) ;
- les expériences d'extracorporéité, très proches des deux caractéristiques précédentes ;
- les hallucinations auditives ou visuelles ;
- des décharges émotionnelles subites ou de brefs accès de mauvaise humeur et de la labilité émotionnelle ;
- des sensations fugaces de devenir fou ou de ne plus rien ressentir physiquement, pouvant aller jusqu'à entraîner de l'automutilation ;
- une amnésie des événements de la journée ou d'un passé plus lointain.

LES DIFFÉRENTES FORMES D'ANXIÉTÉ

À côté des différents types d'anxiété mentionnés plus haut, il y a une série de situations qui provoquent de l'anxiété et qui répondront si nécessaire à un traitement chimique approprié.

Le trac

Voilà une forme d'anxiété que n'importe qui peut éprouver lors d'une interview ou d'une performance publique de toute nature. Le trac provoque typiquement une augmentation de la tension musculaire, des sueurs, un malaise ou une légère nausée, un tremblement des mains et des palpitations, parfois un sentiment d'être irréel ou hors de portée. En d'autres mots, à peu près toutes les manifestations des types d'anxiété décrits plus haut peuvent être présentes.

Le trac peut souvent être soulagé par des tranquillisants mineurs ou des bêtabloquants. La réponse à ces médicaments repose sur l'interruption d'un mécanisme d'emballement qui fait que les manifestations physiques de l'anxiété augmentent encore sa composante psychique. En stoppant ces symptômes physiques, notre cerveau semble supposer que nous sommes moins en danger et l'inquiétude diminue. Cette tricherie avec nous-mêmes est une manœuvre légitime et est certainement utilisée par les êtres humains depuis des millénaires, la plupart du temps au moyen d'alcool.

Deux problèmes peuvent cependant potentiellement émerger de cette approche. L'un est que cette anxiété anticipative que l'on nomme le trac est parfaitement normale et qu'elle contribue probablement à la qualité de la performance et à nos possibilités de nous dépasser. Les personnes trop relâchées prennent le risque d'être moins vives et, dès lors, un tranquillisant trop efficace peut ternir la prestation.

Il est déconseillé, par ailleurs, de démarrer le traitement de l'anxiété trop tôt. Dans le cas d'un concert, d'une présentation de conférence ou d'une interview, la médication ne devrait être utilisée que le jour même de la performance ou au plus tôt la nuit qui précède. Si les occasions de performances se multiplient et si la personne s'automédique à l'avance, elle court le risque de se retrouver avec une couverture médicamenteuse plus ou moins constante. Celle-ci peut mener à une dépendance et à une tolérance, surtout avec des produits tels que l'alcool ou les benzodiazépines.

L'autre problème est que même s'il est légitime d'utiliser ces médicaments de façon appropriée, le risque inévitable est de s'appuyer sur l'effet de ces médicaments plutôt que de développer des compétences propres pour faire face aux interviews ou aux performances publiques. Une utilisation judicieuse des anxiolytiques pour combattre le trac serait d'y avoir recours un court moment, le temps que la peur soit dépassée et que l'habitude de ce type de prestation ne s'installe. En d'autres mots, les anxiolytiques peuvent mener, s'ils sont utilisés correctement, à leur propre arrêt.

L'anxiété névrotique

Nous pouvons tous être extrêmement anxieux face à un danger externe ou interne. Si l'anxiété est intense et de longue durée ou si elle nous prend dans un moment de vulnérabilité, elle peut donner lieu à une organisation névrotique. Celle-ci découle d'une mauvaise adaptation à une anxiété autoentretenue et de longue durée.

Par exemple, quelqu'un qui vit un événement stressant pendant qu'il fait ses courses peut rester anxieux et ressentir une appréhension la fois suivante pour les mêmes raisons. Cette personne peut tenter d'éviter ce problème en envoyant un de ses enfants ou un voisin faire les courses à sa place, mais il y a de fortes

chances qu'en faisant cela, une angoisse liée à cette activité ne s'installe. La personne peut devenir réellement incapable d'y aller seule. Les symptômes anxieux seront encore plus intenses quand elle ne pourra pas éviter de se confronter à ce qui lui fait peur. Ces difficultés peuvent parfois disparaître spontanément. C'est par ailleurs une forme de névrose qui répond favorablement à différents types d'interventions psychosociales. Dans le cas évoqué ci-dessus, bloquer les réponses d'évitement et exposer la personne à ce qui lui a fait peur est une méthode simple pour résoudre cette difficulté. Ces thérapies par l'exposition fonctionnent très bien pour les névroses phobiques et les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) [1].

Nous allons maintenant exposer les différents types de névrose et préciser quand et pourquoi un traitement médicamenteux peut aussi être utilisé.

La névrose phobique

Il existe des phobies générales et spécifiques. L'agoraphobie est un type de phobie générale qui se traduit par une peur de sortir dans des lieux publics. La phobie spécifique se fixe sur un objet précis comme les araignées, les serpents ou le tonnerre et les éclairs.

La thérapie par l'exposition est le meilleur traitement pour les phobies spécifiques ou les troubles phobiques non compliqués par un syndrome dépressif. Les antidépresseurs sont souvent utilisés dans l'agoraphobie, mais rarement pour des phobies spécifiques. Les antidépresseurs pourraient agir sur la dépression associée. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) est les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), quant à eux, ont un effet anxiolytique qui peut soulager l'anxiété phobique.

Le trouble panique

Les attaques de panique sont des épisodes d'anxiété intense qui peuvent survenir soit en société, soit seul chez soi. La première expérience s'accompagne généralement de symptômes physiques intenses : des palpitations, des mains tremblantes, de la nausée ou des vomissements, de la faiblesse, un souffle court et une sensation de mort imminente. L'attaque de panique typique apparaît brutalement dans un ciel serein. Progressivement, une peur anticipative, c'est-à-dire la peur d'avoir peur, peut s'installer. Si la première attaque a eu lieu au supermarché, une phobie de faire les courses peut s'installer secondairement [2].

On a vu se déployer des efforts publicitaires acharnés visant à étendre l'utilisation des anxiolytiques et de l'alprazolam, en particulier, dans ce type de problème. La plupart des antidépresseurs ont été testés dans les troubles paniques et on montré une certaine utilité.

La thérapie d'exposition, une technique de thérapie cognitive, est largement utilisée pour gérer les troubles paniques [3]. Les approches cognitivocomportementales prennent en compte le fait que les personnes qui paniquent interprètent les symptômes tels que les palpitations, l'oppression respiratoire ou la sensation de malaise comme l'imminence d'un accident vasculaire cérébral, d'un infarctus ou d'une perte de contrôle. Dès lors, elles auront tendance à s'asseoir et à guetter l'apparition de l'état critique, ce qui en fait amplifie et perpétue le problème. Le

traitement vise à amener l'individu à se comporter différemment, à tenter de rationaliser, à garder la maîtrise de son fonctionnement mental et à mieux comprendre ce qui est en train de se passer.

La phobie sociale

Trois types de phobie sociale ont été décrits.

Le premier est une forme spécifique qui se rapporte à la peur de faire une performance face à d'autres, au point de l'éviter à tout prix.

Le second est une phobie sociale généralisée qui s'accompagne de l'évitement de la plupart des occasions d'interactions avec d'autres. Ceci peut aller de l'évitement de faire des courses par crainte de demander quelque chose à quelqu'un jusqu'à n'utiliser que des distributeurs automatiques ou ne faire des achats que via Internet, ou à traverser la rue quand quelqu'un susceptible d'engager une conversation arrive en sens inverse sur le même trottoir. Les personnes souffrant de cette phobie ont une grande conscience d'elles-mêmes, elles sont spectatrices de tout ce qu'elles font et s'autoévaluent de façon péjorative.

La dernière forme est un état appelé « trouble de la personnalité évitante », dans lequel la liberté de mouvement de la personne est fortement entravée par ses difficultés interpersonnelles. À l'extrême, l'individu atteint peut rester confiné à la maison. Cette forme est souvent associée à l'abus d'alcool ou à d'autres désordres phobiques tels que des attaques de panique ou de la dépression. La phobie sociale vraie est un trouble grave, mais les efforts publicitaires engagés pour faire connaître la maladie auprès du public, former les médecins à faire le diagnostic et donc à prescrire un médicament [4] sont considérés par de nombreux critiques comme un exemple de « maladie à vendre » (« *disease mongering* ») [5]. De nombreuses personnes qui sont simplement timides et non phobiques sont poussées de cette façon à rechercher de l'aide et à se faire prescrire des médicaments qui peuvent leur faire plus de tort que de bien. Certains ont été jusqu'à estimer que l'incidence de ce trouble s'élèverait à près de 3 % de la population.

Ce phénomène est très récent ; auparavant, la phobie sociale n'était pas diagnostiquée en Occident mais principalement en Extrême-Orient.

Les IMAO et les ISRS peuvent soulager les personnes qui ont les formes les plus sévères, même en l'absence de symptôme dépressif. Les bêtabloquants et les benzodiazépines ont en revanche un intérêt limité. Les interventions de nature psychosociale améliorent également la situation.

Le trouble obsessionnel compulsif

Les TOC se présentent de trois façons différentes.

La première apparaît sous la forme d'un doute ou d'une incapacité à prendre une décision dans quelque domaine que ce soit, ainsi que d'une difficulté à entamer une action.

La seconde se caractérise par des vérifications et des ritualisations sur des points aussi variés que la fermeture d'une porte ou d'une arrivée de gaz, la propreté de ses mains ou de celles des autres. Toutes ces vérifications existent dans une faible mesure chez chacun d'entre nous, mais peuvent prendre chez des patients souffrant de TOC une ampleur extraordinaire et invalidante [6].

La troisième se manifeste par des images ou des impulsions qui font intrusion dans le psychisme, telles que la crainte de ne pouvoir s'empêcher d'hurler des obscénités en public ou l'obsession d'une perte de contrôle conduisant à frapper un enfant à l'aide d'un couteau. Ces images ou ces impulsions peuvent générer une peur extrême.

Le médicament qui a été le plus étudié dans le traitement des TOC est la clomipramine (Anafranil®) [7]. Suite au succès de ce produit, des études ont été réalisées avec des ISRS dans cette indication. Ces dernières semblent également donner de bons résultats. Ces substances atténuent les intrusions mentales (voir le chapitre 11).

Les antidépresseurs ont une action anxiolytique et un effet sur le trouble dépressif sous-jacent ou le stress qui a précipité le développement floride de la névrose. La résolution de cet état dépressif peut mener à une amélioration de l'état névrotique et rendre la personne plus accessible à une intervention de type psychosocial.

Est-ce que l'utilité des ISRS dans les TOC provient uniquement de leur effet anxiolytique, ou ont-ils un effet spécifique sur les obsessions [8] ? En faveur de l'hypothèse de la non-spécificité, rappelons le fait que ces médicaments sont utiles dans les attaques de panique, la phobie sociale et d'autres états anxieux. D'autres anxiolytiques auraient-ils, dès lors, une efficacité pour le traitement des TOC ? La réponse la plus juste est que nous n'en savons rien. Aucun essai clinique n'a été réalisé avec d'autres substances. Mais il y a peu de chances que les bêtabloquants et les benzodiazépines puissent être particulièrement bénéfiques, puisque ce ne sont pas les symptômes physiques d'anxiété qui prédominent dans les TOC.

On observe tout de même un certain degré d'agitation physique qui pourrait être amélioré par certains neuroleptiques. Ceux-ci furent, d'ailleurs, très largement prescrits avec succès dans cette indication avant la mode des ISRS.

Les différents types d'intervention psychosociale structurée restent le traitement le plus adéquat pour les TOC impliquant des rituels ou des images et des impulsions intrusives. Ces thérapies sont moins efficientes pour les TOC qui se manifestent uniquement par le doute et l'indécision. La thérapie comportementale qui consiste à exposer le patient à ce qui l'inquiète le plus tout en bloquant temporairement les possibilités d'évitement semble avoir fait ses preuves. Cette approche peut provoquer une brève crise d'anxiété intense, mais elle permet de bloquer les cycles obsessionnels.

L'hystérie et les troubles dissociatifs

Il fut un temps où l'hystérie était le diagnostic le plus usité dans les cercles « médicopsy » pour qualifier les troubles nerveux. Ce terme est tombé en disgrâce pour différentes raisons. Il n'en reste pas moins qu'un certain nombre de patients ont des symptômes d'hystérie classique tels que la paralysie d'une jambe ou d'un bras, la cécité d'un œil sans qu'aucune cause organique ne puisse expliquer le problème. Ces accès sont souvent déclenchés par un choc psychologique ou un stress continu. Il y a aussi un grand nombre de patients dans la clinique médicale générale qui présentent des symptômes physiques moins impressionnants mais sans cause physique évidente comme, par exemple, des microtraumatismes à répétition [9]. Ce type de tableau est souvent appelé

« somatisation ». Bien que des manifestations évidentes d'hystérie et des somatisations puissent se présenter chez des personnes qui n'ont pas de symptômes dépressifs, on trouve régulièrement une association entre les deux. Le traitement de la dépression sous-jacente peut dans ce cas améliorer les symptômes hystériques.

Le vocable « hystérie » est souvent remplacé aujourd'hui par ceux de « trouble dissociatif », « trouble de conversion » ou « somatisation » [10]. Pour le dire simplement, le terme « dissociation » signifie que le fonctionnement psychologique est perturbé par une désintégration de l'unité du psychisme sous l'effet de la pression et du stress. Par exemple, penser à l'action « bouger le bras » est déconnecté de la perception du bras lui-même. Alors qu'aucune raison physique ne peut être invoquée, la personne est incapable d'effectuer ce mouvement et peut être effectivement paralysée. Sous l'effet d'une souffrance psychique intense ou d'un stress, certaines personnes peuvent perdre la mémoire jusqu'à l'amnésie totale transitoire, qui peut comporter l'oubli de son propre nom ou du trajet emprunté pour arriver à l'endroit où elles sont. Ce type de situation n'est pas si rare avant une interview ou un examen.

Le syndrome de stress post-traumatique

Au tournant du XXe siècle, Sigmund Freud, Pierre Janet et d'autres ont suggéré que l'hystérie se déclenchait en réponse à un trauma. De nombreux aspects de l'hystérie telle qu'elle fut décrite alors correspond à ce que l'on appelle actuellement « syndrome de stress post-traumatique » (SSPT). Le SSPT a officiellement vu le jour en 1980. C'est un état lié à un traumatisme tel qu'un viol, une violence physique, une torture mentale ou un désastre. Ces traumatismes conduisent à une rupture de l'unité du psychisme de l'individu, de telle façon qu'il est en partie coupé de ce qui lui est arrivé. Le trauma lui revient sous forme de reviviscence, d'intrusion d'images de l'événement, ou sous forme d'une conscience que quelque chose d'effrayant lui est arrivé sans pouvoir se souvenir des faits. Une culpabilité peut se développer suite aux incertitudes concernant ce qui aurait dû se faire durant l'événement traumatique, par exemple se battre plus énergiquement durant un viol. Ces différentes expériences se produisent en alternance avec des épisodes d'indifférence, de sensation de vide ou d'amnésie.

L'expérience clinique suggère qu'il peut être utile d'intervenir rapidement après le trauma initial avec des benzodiazépines. Très souvent, les personnes qui développent un SSPT vont connaître un passage dépressif à un certain moment. Dans ce cas, les antidépresseurs peuvent être utiles pour agir sur cette composante. Les ISRS devraient en principe permettre une amélioration, même en l'absence de dépression, en raison de leurs effets anxiolytiques. Actuellement, les résultats obtenus sont mitigés. Les essais cliniques non probants dans cette indication ne sont pas publiés et les résultats qui sont publiés ne montrent de bénéfices que chez les femmes. On ignore si les ISRS ont une efficacité chez les hommes dans cette indication.

De nombreuses recherches ont porté sur des techniques pour gérer le SSPT telles que le débriefing. Elles n'ont pas produit les effets escomptés. Il semble désormais que la meilleure façon de soulager les symptômes du SSPT (au moins temporairement) est que la personne s'engage dans de nouvelles activités et poursuive sa vie de façon positive.

Quand le trouble devient chronique, certaines personnes utilisent l'alcool ou les tranquillisants mineurs pour réduire leur stress. Si cette façon de faire est efficace à court terme, elle est dangereuse à long terme.

Alors qu'il a toujours été clair que les stress vécus lors de guerres ou d'agressions violentes pouvaient être responsables de symptômes tels que ceux qui sont décrits dans le SSPT, ce terme a tendance à être étendu actuellement à des traumatismes mineurs. Ce qu'on appelle actuellement SSPT ne serait bien souvent que des cas d'anxiété ou de dépression.

Le trouble de la personnalité borderline

Un autre état qui aurait auparavant été désigné sous le terme « hystérie » est le trouble de la personnalité borderline. Des études récentes associent celui-ci à des traumatismes ou des négligences dans l'enfance qui conduisent à des expériences dissociatives récurrentes et par la suite à une instabilité dans les relations interpersonnelles et à des tendances autodestructrices. Ces dernières années, ces mêmes personnes ont été classées dans différentes catégories diagnostiques qui vont de la schizophrénie à des épisodes dépressifs brefs et récurrents.

Les antidépresseurs peuvent parfois être utilisés dans cette indication mais la plupart du temps, ils aggravent les expériences de dépersonnalisation ou de déréalisation chez des personnes qui y sont déjà sujettes. Ceci est particulièrement évident pour les ISRS, au vu des essais cliniques réalisés dans cette indication.

Les antipsychotiques peuvent, de leur côté, diminuer les comportements impulsifs, tels que l'automutilations, qui y sont souvent associés. Les benzodiazépines sont à l'usage les médicaments les plus sûrs pour mettre fin aux épisodes aigus de dissociation ou d'agitation extrême qui accompagnent ce désordre, mais ils ne doivent pas être utilisés de façon chronique.

L'hypocondrie ou les troubles somatoformes

Un autre trouble anxieux, l'hypocondrie (qui avait une connotation péjorative), est maintenant repris dans la catégorie des troubles somatoformes. Comme nous l'avons décrit plus haut, l'anxiété comme la dépression peuvent donner lieu à une série de sensations physiques dont certaines peuvent être très inconfortables et donner à la personne l'impression qu'elle est réellement malade. Par exemple, le fait de consulter une encyclopédie médicale ou un site Internet pour trouver les raisons d'une sensation de faiblesse ou d'autre symptômes bizarres liés à de l'anxiété peut mener plus d'un d'entre nous à un diagnostic de sclérose en plaque.

Il peut être très difficile de rassurer quelqu'un qui est persuadé d'être atteint d'une maladie grave. En plus de cela, la profession médicale a la réputation de ne pas dire toute la vérité aux patients quant c'est réellement le cas. Que cela soit réel ou supposé, cette idée augmente encore l'inquiétude du patient.

D'autres facteurs peuvent intervenir dans l'apparition d'une hypocondrie. L'un d'entre eux est que le seul fait de porter son attention sur un symptôme physique donne parfois l'impression d'une aggravation. Ce mécanisme peut avoir un caractère défensif. En effet, quand nous sommes sous l'effet d'un stress, une façon d'y faire face est d'utiliser un mécanisme de défense appelé déplacement. C'est ce qui arrive,

par exemple, quand nous devons étudier pour un examen ou écrire un courrier fastidieux. Nous nous échappons de ce stress en focalisant notre attention sur une série d'autres choses plus faciles à faire : tailler ses crayons, nettoyer le tiroir du bureau… De la même façon, porter son attention sur un problème physique peut être un moyen de faire face à une angoisse plus diffuse. Ce déplacement prolongé de l'attention peut causer une fixation continue bien après que l'événement stressant a disparu.

Cette fixation improductive sur des questions de santé se produit plus souvent chez quelqu'un qui a un terrain de préoccupations particulières dans ce domaine. Par exemple, les personnes qui ont des idées précises sur ce que doit être le fonctionnement normal de leur intestin en termes de régularité peuvent être gravement perturbées par la constipation qui accompagne souvent la dépression. Dans la section 6, j'avancerai l'idée que l'insomnie chronique peut être une forme d'hypocondrie. La conviction qu'il faut absolument dormir 8 heures par jour peut être la cause d'une angoisse qui cause une difficulté à s'endormir. Des idées comme celles-ci font en général partie de croyances familiales.

L'hypocondrie n'est pas un trouble mineur. Elle peut prendre une forme extrême, tout l'espace psychique pouvant être envahi par des préoccupations hypocondriaques qui conduisent la personne à consulter compulsivement un médecin généraliste ou des praticiens de médecines alternatives. Ces visites seront souvent suivies de prescriptions de divers examens et de traitements tels que des antihypertenseurs ou des hypocholestérolémiants, qui vont à leur tour générer des effets indésirables. L'origine de ces nouveaux symptômes sera souvent méconnue par le médecin lui-même. Les plaintes incessantes sont difficiles à vivre pour l'entourage et le médecin généraliste.

Certaines stratégies cognitives peuvent être utiles dans l'hypocondrie [11]. Elles sont du même type que dans les attaques de panique, ces deux pathologies impliquant une mauvaise interprétation de symptômes physiques. Mais les résultats de ces thérapies ne sont pas aussi efficaces que dans les TOC ou les troubles phobiques. Une stratégie générale de diminution de l'anxiété peut s'avérer utile.

Vu que l'hypocondrie apparaît souvent chez quelqu'un qui est déprimé, le traitement avec des antidépresseurs peut être utile.

Le trouble de l'anxiété généralisée

Le trouble de l'anxiété généralisée (TAG) était auparavant nommé simplement « anxiété » [12]. Il consiste en une anxiété excessive et irréaliste avec des appréhensions particulières au sujet de différentes problématiques, telles que des angoisses concernant les enfants alors qu'ils ne sont pas en danger ou des inquiétudes financières irraisonnées. Pour que le diagnostic de TAG soit posé, il faut au minimum deux préoccupations portant sur des questions différentes et il faut que celles-ci soient envahissantes.

Cette forme d'anxiété est associée à des signes de tension physique, une hyperactivité du système autonome et une augmentation de la vigilance et de l'excitabilité. La tension physique se manifeste par des tremblements, des secousses, des douleurs musculaires au repos ou au toucher, de l'impatience et une fatigabilité importante. Les perturbations du système autonome se manifestent par une respiration courte, des sensations d'étouffement, des palpitations, des sueurs, des mains froides et moites, la

bouche sèche, des vertiges ou des malaises, des nausées, de la diarrhée et d'autres troubles abdominaux, des bouffées de chaleur et des frissons, des mictions plus fréquentes, des difficultés pour avaler ou une sensation de boule dans la gorge. L'augmentation de la vigilance et de l'excitabilité donne une sensation d'être sur des charbons ardents ou sur le qui-vive, avec une réactivité trop rapide, des difficultés à se concentrer ou l'impression d'avoir la tête vide, des difficultés d'endormissement et de l'irritabilité.

En pratique, il y a un chevauchement entre le TAG, les troubles paniques, le SSPT, la phobie sociale et la dépression au regard de la symptomatologie. De plus, nombreuses sont les personnes qui présentent ce qui ressemble à une névrose phobique une année, à un TAG l'année suivante ou encore un TOC l'année après. Si, de plus, des préoccupations concernent la santé viennent se rajouter, la distinction avec l'hypocondrie devient difficile. Un livre récent de Patricia Pearson permet de comprendre clairement ce que peut être la souffrance engendrée par ce genre d'état et comment un traitement médicamenteux peut aggraver encore le tableau [13].

Cependant, les TAG se réfèrent grosso modo à un grand nombre d'états se caractérisant par une anxiété généralisée sans cristallisation sur un aspect phobique ou obsessionnel compulsif ou sur des préoccupations concernant la santé. Il est donc difficile de trouver une porte d'entrée pour une approche psychothérapeutique structurée. Le TAG est l'état d'anxiété vis-à-vis duquel les médecins généralistes et les autres soignants ont tendance à recourir à des tranquillisants mineurs. Cette pratique a longtemps fait l'objet de nombreuses critiques l'assimilant à une tranquillisation inappropriée de l'anxiété quotidienne ou d'un malaise généré par l'environnement social. Actuellement, au contraire, on encourage les médecins à prescrire des antidépresseurs et en particulier des ISRS en arguant du fait que ces médicaments anxiolytiques sont inoffensifs et n'induisent pas de dépendance. Un autre argument est qu'il y aurait un processus dépressif sous-jacent dans le TAG. De plus, dans le discours des firmes pharmaceutiques, ce traitement serait en quelque sorte curatif puisque l'anxiété reposerait sur un déséquilibre du système sérotoninergique dans le cerveau.

Le TAG se manifeste par une anxiété sévère et inadaptée. Les personnes qui en souffrent sont relativement difficiles à soulager. Le médecin va prescrire un produit pour tenter de calmer la personne ou d'atténuer sa détresse. En cas d'échec du traitement, il tentera sans doute d'associer d'autres produits jusqu'à la constitution d'un véritable cocktail de médicaments. La personne ressentira peut-être une diminution de son stress, mais aura de nombreux effets indésirables.

Quand le trouble n'est pas trop invalidant, le TAG est une forme d'anxiété qui répond plus rapidement à des approches interprétatives, à une tentative de démêler les causes sous-jacentes du stress telles que des problèmes conjugaux, l'isolement relationnel ou la pression liée à l'activité professionnelle. Ce travail de clarification et l'instauration de stratégies de gestion du stress appropriées peuvent suffire à apporter des améliorations considérables.

LA NOTION D'ANXIOLYTIQUE

Les premiers traitements utilisés pour calmer les troubles nerveux étaient généralement sédatifs ou étaient qualifiés comme tels. Personne n'imaginait pouvoir aider

la personne anxieuse chimiquement par un autre moyen. La première brèche dans cette façon de penser est apparue lorsqu'on a découvert que les stimulants pouvaient également soulager les troubles nerveux. Alors qu'avec ces produits, certaines personnes se sentaient plus nerveuses et agitées, d'autres étaient calmées. Ceci correspond aux théories répandues depuis quelques siècles selon lesquelles ce type de problème pouvait provenir d'un manque de tonus dans le système nerveux.

En 1955, Franck Berger mit au point le méprobamate, le premier barbiturique non sédatif qui de plus possédait des propriétés de relaxant musculaire prononcées. Berger avança alors l'idée qu'il devait être possible de produire une substance qui agirait sur les troubles nerveux en produisant une relaxation musculaire sans être sédative.

Pour distinguer le méprobamate des anciens sédatifs, Berger utilisa le terme « tranquillisant ». Le méprobamate et les benzodiazépines furent ensuite appelés des « tranquillisants mineurs », pour les différencier des « tranquillisants majeurs » tels que la chlorpromazine.

La crise suscitée, dans les années 1980, par la prise de conscience que les benzodiazépines engendraient une dépendance donna une mauvaise image au terme « tranquillisant ». En conséquence, les firmes pharmaceutiques ont été attentives à qualifier les ISRS d'« anxiolytiques » en évitant le terme « tranquillisant ».

CHAPTIRE

10

Les benzodiazépines

- **Introduction** 149
- **Le mécanisme d'action des benzodiazépines** 151
- **Les classes de benzodiazépines** 152
- **L'utilisation clinique de benzodiazépines** 152
  - L'anxiolyse 153
  - L'action anticonvulsivante 153
  - La sédation 153
  - L'effet myorelaxant 154
  - L'amnésie 154
  - L'abréaction 154
  - Le sevrage alcoolique 155
  - La catatonie et le syndrome neuroleptique malin 155
  - La manie 155
  - La tranquillisation rapide 155
  - Les effets indésirables des benzodiazépines 156
  - Les benzodiazépines et la conduite d'un véhicule 157
- **La dépendance aux benzodiazépines et le syndrome de sevrage** 157
  - Les symptômes du sevrage des benzodiazépines 158
  - Les stratégies de sevrage 159
  - La gestion psychologique du syndrome de sevrage 160

INTRODUCTION

Il est quasiment impossible d'écrire un compte-rendu neutre sur la question des benzodiazépines (tableau 10.1) [14]. Leur histoire a déjà été rédigée par divers auteurs de façon très pertinente au cours des dernières années [15,16]. Lors de leur introduction sur le marché, ces médicaments ont été accueillis comme une avancée majeure dans le domaine de l'anxiolyse puisqu'ils étaient considérés comme à la fois très efficaces et sans danger. Leurs mérites, vantés par les firmes pharmaceutiques, les rendirent populaires auprès des médecins et des consommateurs. Cependant, durant les années 1980, les benzodiazépines sont soudainement tombées en disgrâce et ont été considérées comme l'une de pires menaces pour une société en temps de paix, un type de médicament plus difficile à arrêter que l'héroïne.

Une campagne de dénigrement fit fureur dans les média à la fin des années 1980 et au début des années 1990, générant une compassion pour les « victimes » de la

Tableau 10.1 Les benzodiazépines dans l'anxiolyse

DCI	NOM DE SPÉCIALITÉ		
	FRANCE	BELGIQUE/SUISSE	CANADA/ÉTATS-UNIS
Diazépam	Valium®	Valium®/Valium®, Paceum®, Psychopax®, Stesolid®	Valium®, Diastat®, Vivol®/ Valium®, Diastat®, Dizac-Q-Pam®
Chlordiazépoxide	Librium®, Librax®	–/Librax®, Librocol®, Limbitrol®	Librax®, Chlorax®/Librium®
Lorazépam	Temesta®	Temesta®, Optisedine®, Serenase®/Lorasifar®, Sedazin®	Ativan®/Ativan®
Bromazépam	Lexomil®, Anxyrex®, Quietiline®	Lexotan®/Lexotanil®	Lectopam®/–
Oxazépam	Seresta®	Tranquo®, (Seresta®)/ Anxiolit®, Seresta®	Oxpam®, Novoxapam®/Serax®, Zaxopam®
Alprazolam	Xanax®	Xanax®, Topazolam®/ Xanax®	Xanax®/Xanax®, Niravam®
Clobazam	Urbanyl®	Frisium®/Urbanyl®	Frisium®/(Frisium®)
Médazépam	Nobrium®	–/–	–/Nobrium®
Clorazépate	Tranxene®, Noctran®	Tranxène®/Tranxilium®	Clorazepate®/Tranxene®
Clonazépam	Rivotril®	Rivotril®	Rivotril®, Clonapam®/Klonopin®
Clotiazépam	Veratran®	Clozan®/–	–/–
Nordazépam	Nordaz®	Calmday®	–/–
Prazépam	Lysanxia®	Lysanxia®	–/Centrax®
Cloxazolam		Akton®	
Éthyle loflazépate		Victan®	

DCI : dénomination commune internationale.

dépendance aux benzodiazépines, ce qui n'avait jamais été le cas pour les autres produits induisant une accoutumance. Les malheureux usagers dupés étaient décrits comme subissant des forces irrépressibles leur faisant perdre tout contrôle sur leur destinée [17]. Cette crise des benzodiazépines a été telle qu'elle a marqué le moment à partir duquel les consommateurs ont pris les armes contre le complexe médico-pharmaceutique et plus uniquement contre une classe de médicament.

Les médecins et les firmes pharmaceutiques tentaient de rassurer les gens en arguant du fait que ces médicaments étaient d'un usage très sûr, que les cas de dépendance et de réactions de sevrage étaient surévalués et que le phénomène de sevrage était plus lié à la personnalité du patient qu'à la pharmacologie du produit.

Ces vues divergentes se sont radicalisées à tel point qu'il est difficile de décrire les benzodiazépines sans se mettre à dos l'un ou l'autre des tenants d'une des deux positions. Le point de vue que nous adoptons ici est que les benzodiazépines sont nettement plus sûres pour la plupart des gens que ce qu'on en a dit durant ces années-là mais que, néanmoins, une partie non négligeable des personnes qui prennent des tels produits auront beaucoup de difficultés à les gérer sans que leur responsabilité ne puisse être

mise en cause. Par ailleurs, les risques liés à la prise des benzodiazépines ne sont pas plus élevés que ceux posés par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). La question des benzodiazépines a servi, à mauvais escient, comme fer de lance des attaques contre les firmes pharmaceutiques par une combinaison de facteurs fortuits en concordance avec l'air du temps. Pour beaucoup de gens, le diazépam (Valium®) garde cette image négative alors que la fluoxétine (Prozac®) et les autres ISRS sont globalement bien perçus. Nous voyons là un exemple du fait que si le comportement des firmes pharmaceutiques a probablement toujours été guidé par les mêmes motifs, leur capacité de nuire est bien plus grande aujourd'hui que durant les années 1960 et 1970. Il serait en revanche naïf d'imputer la mauvaise image des benzodiazépines à la seule action des firmes pharmaceutiques œuvrant pour leur profit, même s'il est clair que l'opprobre jeté sur les benzodiazépines a largement contribué au succès des ISRS.

Quand les benzodiazépines sont arrivées sur le marché en 1960, les alternatives disponibles étaient les barbituriques et les antipsychotiques de première génération. Les barbituriques engendraient des inconvénients sérieux : une sédation excessive, un risque de dépendance très important et des risques de décès en cas de surdosage. Les antipsychotiques posaient d'autres problèmes, comme ceux décrits dans la section 1, et leur prescription ne semblait pas adéquate pour des troubles mineurs ou névrotiques. Étrangement, ces derniers sont actuellement prescrits aux enfants dès leur plus jeune âge.

Les benzodiazépines, à l'inverse, ne présentent pas les effets indésirables des antipsychotiques. Comparées aux barbituriques, elles produisent une sédation plus légère, occasionnent relativement peu de dépendance physique et ne sont pas dangereuses en cas de surdosage. Elles sont restées, malgré tout ce que nous venons de décrire, très populaires et abondamment prescrites pour induire une tranquillisation chimique de l'anxiété à grande échelle.

Si nous considérons les pratiques cliniques des années 1960 et 1970, nous voyons qu'un grand nombre de patients s'en tiraient tout aussi bien grâce à quelques entretiens avec leur médecin généraliste qu'aujourd'hui avec les benzodiazépines. La plupart d'entre eux semblaient d'ailleurs apprécier ce type d'approche. Avant la prescription à grande échelle des benzodiazépines, la gestion des troubles anxieux et névrotiques, quand elle était vraiment nécessaire, se faisait avec des barbituriques et des antidouleurs. Aujourd'hui, ce sont les ISRS qui sont prescrits pour les mêmes type de problème.

LE MÉCANISME D'ACTION DES BENZODIAZÉPINES

Nous en savons beaucoup plus sur le mécanisme d'action des benzodiazépines que sur celui de la plupart des autres médicaments psychiatriques. Les premiers développements dans ce domaine sont venus de la découverte d'un des neurotransmetteurs les plus répandus dans le cerveau (bien plus que la sérotonine ou la noradrénaline), un composé appelé acide γ-aminobutyrique (GABA). C'est le principal neurotransmetteur de type inhibiteur. Les benzodiazépines ne bloquent pas de messages via le système GABA, ne créent pas non plus de message artificiel, mais vont plutôt moduler le fonctionnement normal du système GABA en se liant à trois types de sites des récepteurs à benzodiazépines, BZ_1, BZ_2 et BZ_3, en produisant respectivement des effets sédatifs, myorelaxants et anxiolytiques.

Un certain nombre de composés naturels du cerveau se fixent sur ces mêmes sites, ce qui veut dire que nous produisons des substances naturelles qui agissent comme des benzodiazépines. Les meilleures candidates parmi ces substances naturelles sont issues d'un groupe de composés appelés β-carbolines.

Ce qui est surprenant avec ces β-carbolines, c'est qu'elles peuvent à la fois soulager l'anxiété et avoir un effet relaxant, comme les benzodiazépines, mais peuvent aussi à l'inverse causer de l'anxiété, de la tension et des convulsions. Cette constatation a fortement changé notre compréhension du fonctionnement naturel des neurotransmetteurs et des récepteurs. On pensait auparavant que les neurotransmetteurs agissaient sur les récepteurs soit en imitant cette action (effet agoniste), soit en l'inhibant (effet antagoniste). Mais il apparaît clairement maintenant que différents composés peuvent produire des actions opposées via le même récepteur. En ce qui concerne l'action sur les récepteurs à benzodiazépines, nous pouvons actuellement produire des substances qui calment l'anxiété, d'autres qui augmentent l'anxiété ou encore qui bloquent ces deux effets. Les trois composés sont différents mais agissent sur le même site du récepteur.

Un autre aspect intéressant des benzodiazépines est qu'à la différence des autres neurotransmetteurs tels que la noradrénaline, la dopamine, la sérotonine que l'on retrouve dans les unicellulaires ou des organismes très simples, les récepteurs à benzodiazépines sont présents presque exclusivement dans les aires corticales des animaux avec un degré d'évolution supérieur.

LES CLASSES DE BENZODIAZÉPINES

Par convention, les benzodiazépines sont classées en fonction de leur demi-vie, c'est-à-dire du temps que prend une substance donnée pour que sa concentration dans le sang diminue de moitié après une dose standard. L'intérêt pour ce concept s'est fortement accru durant les années 1970. Des composés avec une courte demi-vie ont été synthétisés pour tenter d'éviter la lourde sédation induite par les premières benzodiazépines telles que le diazépam. La longue demi-vie des premiers composés était responsable d'une accumulation du produit dans le sang particulièrement préoccupante chez les personnes âgées. Cependant, il faut garder à l'esprit que la durée d'action dépend non seulement de la vitesse de la dégradation chimique, mais aussi de la quantité de médicament administrée. Une grande quantité d'un composé à courte durée d'action agira plus longtemps (voir l'encadré 10.1).

L'UTILISATION CLINIQUE DE BENZODIAZÉPINES

Les benzodiazépines créent une confortable sensation de bien-être, comme l'alcool. Elles produisent une sensation de relâchement musculaire et de calme que la plupart des gens apprécient. Dans un certain sens, c'est l'une des plus grandes inventions du XXe siècle, un progrès pour soulager l'anxiété après 2000 ans d'utilisation de l'alcool à cette fin. Elles ont les mêmes effets de détente que l'alcool mais sans les effets toxiques sur le foie, le cœur, les articulations, les problèmes intestinaux et la perte neuronale diffuse.

Encadré 10.1 Classification des benzodiazépines en fonction de leur durée d'action

LONGUE	INTERMÉDIAIRE	COURTE	ULTRACOURTE
Chlordiazépoxide	Flunitrazépam	Alprazolam	Midazolam
Clorazépate	Nitrazépam	Lorazépam	Triazolam
Diazépam	Lormetazépam		
Prazépam	Oxazépam		
Flurazépam	Bromazépam		

L'anxiolyse

Décrire l'effet anxiolytique des benzodiazépines pourrait sembler superflu. Elles sont, de fait, universellement anxiolytiques et sont particulièrement utiles dans les états d'anxiété qui s'accompagnent d'une tension musculaire ou d'une composante dissociative. L'effet anxiolytique des benzodiazépines ressemble à celui de l'alcool. Il diffère de l'effet d'anxiolyse des antipsychotiques, qui donnent de meilleurs résultats dans l'exaltation extrême et l'agitation que dans les états anxieux. Il se distingue aussi de l'action des bêtabloquants qui n'interviennent que sur la composante physique de l'anxiété caractérisée par une augmentation du rythme cardiaque, des palpitations, des troubles digestifs ou des tremblements des mains. Il ne ressemble pas non plus à l'effet de sérénité que produisent les ISRS et les autres composés agissant sur le système sérotoninergique.

Cette description de l'effet des benzodiazépines reste approximative et il est impossible de donner plus de précisions pour le moment. Cela pourrait paraître étonnant, vu que ces médicaments sont abondamment prescrits depuis plus de 30 ans. On aurait pu s'attendre à ce que l'on se penche avec plus d'intérêt sur une fine description clinique de ce qui se passe chez les patients prenant ces médicaments, mais voici encore un exemple frappant de la façon dont sont produits les médicaments actuellement, c'est-à-dire sans que l'on ne s'intéresse au ressenti particulier de celui qui les prend.

L'action anticonvulsivante

Les benzodiazépines sont généralement anticonvulsivantes. Elles sont peu prescrites dans l'épilepsie parce que la phénytoïne, la carbamazépine, le valproate et les autres antiépileptiques sont plus efficaces dans cette indication. Dans les cas d'épilepsie résistante, cependant, les benzodiazépines peuvent être associées à ces produits et dans le status epilepticus, le diazépam reste le traitement de premier choix. Le clobazam est plus souvent utilisé dans l'épilepsie parce que son effet anticonvulsivant ne s'accompagne pas de sédation, à la différence de la plupart des autres benzodiazépines. Le clonazépam est lui aussi efficace pour la gestion de l'épilepsie, du syndrome des jambes sans repos, des secousses myocloniques et d'autres indications neuropsychiatriques.

La sédation

Les benzodiazépines sont sédatives de la même manière que les barbituriques, mais dans une moindre mesure. Cet effet varie d'un individu à l'autre et d'une benzodiazépine

à l'autre. Quand elles sont prises de façon régulière, la tolérance aux effets sédatifs s'installe très rapidement. Certaines benzodiazépines, comme le clobazam, n'induisent pas cette sédation. Cette action sédative est la raison pour laquelle les benzodiazépines sont souvent utilisées comme hypnotiques (voir la section 6). Alors que l'utilisation des benzodiazépines a nettement chuté durant les 10 dernières années pour le traitement de l'anxiété, leur utilisation pour induire le sommeil n'a cessé d'augmenter.

L'effet myorelaxant

Leur action relaxante sur le muscle justifie leur prescription chez les patients qui ont des problèmes de spasticité, de dystonie ou de sclérose en plaque.

L'amnésie

Les benzodiazépines peuvent produire une amnésie comparable à celle causée par l'alcool. Elles altèrent essentiellement la fixation des événements lors de leur déroulement et donc leur remémoration par la suite. Cet effet est plus marqué avec les produits à courte durée d'action tels que le lorazépam, le midazolam, le triazolam ou lorsque les benzodiazépines sont données par voie intraveineuse. Ces produits sont, pour cette raison, utilisés en chirurgie avant une intervention pour produire une amnésie des événements pénibles qui l'entourent. Cet effet est aussi responsable des plaintes de certaines personnes qui ont pris des benzodiazépines quotidiennement durant les années 1960 et 1970 et qui gardent suite à cela des souvenirs indistincts de cette période de leur vie.

Les effets des benzodiazépines sur la mémoire sont actuellement l'objet de nombreuses recherches. On pensait qu'en règle générale, les produits stimulants amélioraient la mémoire alors que les produits sédatifs l'altéraient. Mais il est apparu récemment que l'effet sur la mémoire des benzodiazépines se produit indépendamment de l'effet sédatif. Cet effet d'amnésie semble mieux corrélé avec la vitesse qu'avec le taux de fixation du produit aux récepteurs à benzodiazépines. L'idée communément admise que les effets indésirables ne peuvent être présents qu'au moment où le produit est actif dans le corps semble aussi contredite par des observations plus récentes qui montrent que certains de ces effets ne débutent que plusieurs jours ou semaines après l'arrêt de la médication.

L'abréaction

Paradoxalement, les benzodiazépines peuvent également être utilisées pour faciliter l'abréaction, une technique qui permet de se remémorer des événements anciens dans les moindres détails dans l'espoir de retrouver des traces ou des morceaux d'événements majeurs qui ont été enfouis. Cette abréaction peut être réalisée sans intervention pharmacologique, mais est aidée par une relaxation chimiquement induite. L'impact magique du terme « sérum de vérité » introduit sans doute aussi une forme d'autorisation de dire tout ce que l'on pense.

Une explication possible serait que la relaxation produite par les benzodiazépines permet à des mémoires refoulées de réémerger à la conscience. Cette hypothèse pourrait paraître simpliste, puisqu'on sait que ces produits induisent une amnésie plutôt qu'une amélioration de la mémoire. Mais rappelons-nous que l'amnésie induite par

ces composés concerne les événements qui surviennent sous l'effet du produit mais pas les événements du passé, ce qui permet de réconcilier ces deux faits. Pour donner un autre exemple, il est possible de travailler pendant des semaines pour préparer un examen et de prendre une benzodiazépine la nuit qui précède ou le matin avant l'examen sans craindre de perdre le travail emmagasiné. Il est en revanche probable que le souvenir de l'examen en lui-même sera flou.

Le sevrage alcoolique

Les benzodiazépines sont le traitement standard de première ligne pour le sevrage alcoolique. L'instauration d'un traitement aux benzodiazépines dans ce cas ne va pas supprimer les difficultés du sevrage, mais va prévenir le risque de développer un delirium tremens. Cette complication du sevrage était, avant l'arrivée des benzodiazépines, responsable d'un taux important de décès. Le traitement peut ensuite être diminué progressivement en 1 à 2 semaines.

La catatonie et le syndrome neuroleptique malin

Ces dernières années, les benzodiazépines sont devenues le traitement de premier choix en présence d'aspects ou d'un syndrome catatonique et pour le syndrome neuroleptique malin (voir le chapitre 3). Le lorazépam est le plus couramment prescrit, à des doses qui peuvent aller jusqu'à 15 mg/j. Le diazépam et les autres benzodiazépines à hautes doses sont tout aussi efficaces [18].

La manie

Les benzodiazépines sont régulièrement prescrites dans la manie, particulièrement en Amérique du Nord. La raison théorique de cette attitude n'est pas claire. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'il y a une forte incidence d'aspects catatoniques dans les troubles bipolaires. Nous venons de voir que les benzodiazépines apportent des bénéfices notables dans ce type de situation. Cette amélioration guide probablement la pratique clinique de façon empirique (voir le chapitre 6).

La tranquillisation rapide

Ces dernières années, il y a eu une prise de conscience du nombre non négligeable de décès causé par l'administration d'antipsychotiques lors de tranquillisation rapide de patients avec un comportement très perturbé ou violent. L'injection d'antipsychotiques en intramusculaire semble augmenter ce risque. Ceci a conduit à une révision des protocoles de tranquillisation rapide. Un consensus s'est dégagé en faveur de l'administration de benzodiazépines seules ou en association avec un antipsychotique [19]. Le produit le plus souvent utilisé actuellement est le lorazépam (2,5 mg) en raison de sa courte durée d'action, qui permet d'éviter une accumulation dans le sang.

Le principal danger qui peut survenir avec les benzodiazépines lorsqu'elles sont utilisées dans ce cadre est l'induction d'une dépression respiratoire pouvant entraîner la mort. Dans un tel cas, l'antidote, le flumazénil (Anexate®) est administré à raison de 200 à 600 µg en intraveineuse ou en perfusion glucosée ou en solution saline (0,3 mg en intraveineuse puis 0,1 mg toutes les minutes jusqu'à obtention du niveau de conscience ou de ventilation souhaité [maximum : 2 mg]).

LES EFFETS INDÉSIRABLES DES BENZODIAZÉPINES

La sédation

Toutes les benzodiazépines induisent une sédation, excepté le clobazam. Cet effet peut être utile pour induire le sommeil, mais peut aussi altérer le fonctionnement quotidien. Les benzodiazépines à courte et moyenne durée d'action ont été synthétisées pour éviter ces inconvénients. Les tranquillisants tels que le diazépam ou les hypnotiques tels que le nitrazépam peuvent avoir des effets comparables à ceux de l'alcool. Tous ces composés diminuent les réflexes et engendrent un risque lors de la conduite automobile. Mais curieusement, alors que l'alcool au volant est contrôlé et punissable, le contrôle de la prise de benzodiazépines est moins fréquent.

Les effets sédatifs des benzodiazépines dépendent surtout de l'état de vigilance ou de la tolérance de l'individu concerné. Pour quelqu'un qui n'a jamais pris de benzodiazépines, 5 à 10 mg de diazépam peuvent être lourdement sédatifs, alors que pour un autre qui a déjà l'habitude d'un tel produit, 5 à 10 mg de diazépam vont produire une sédation notable mais non excessive. Cette même personne, si elle doit subir une intervention chez le dentiste, passer un examen ou s'engager dans n'importe quelle activité stressante, pourra supporter une dose de 30–40 mg sans effet sédatif notoire. Et plus de 100 mg de diazépam sont parfois nécessaires pour calmer certains cas d'agitation.

L'anxiété rebond

Tout comme l'alcool, les benzodiazépines peuvent, dans certains cas, augmenter l'anxiété. Les personnes qui ont des problèmes d'anxiété, tels que des phobies, consomment de l'alcool pour faire face aux situations anxiogènes. Cette stratégie fonctionne à très court terme mais une dépendance à l'alcool peut s'installer et induire une anxiété rebond quand l'alcool est métabolisé. De la même façon, la prise de benzodiazépines, particulièrement celles avec une courte durée d'action, peut induire chez les personnes à risque un syndrome de sevrage précoce sous forme d'une anxiété rebond dès que la concentration du produit chute dans le sang (voir « L'insomnie rebond » dans la section 6).

L'amnésie

Les effets sur la mémoire des benzodiazépines font partie des plaintes les plus fréquentes concernant leur utilisation. Cependant, ces effets sont aussi utiles dans d'autres circonstances, par exemple avant une intervention chirurgicale, en dentisterie ou lors d'examens intrusifs tels que les endoscopies [14,20].

C'est d'ailleurs en tentant de soulager les inquiétudes suscitées par ce type d'intervention que l'on a pris conscience de l'effet amnésique des benzodiazépines et de l'intérêt que les patients pouvaient en retirer. L'étude de ce phénomène a permis de mettre à jour un tableau complexe. On observe qu'une relation étrange s'établit entre un événement qui s'est produit et la plainte qui s'en suit. Par exemple, suite à une intervention en dentisterie ou d'une endoscopie per os, certains patients ont eu la suspicion d'avoir subi une fellation. Ou suite à l'injonction de pomper avec une main pour faire ressortir les veines afin de faciliter une prise de sang, le patient a le sentiment d'avoir été forcé à pratiquer une masturbation. Dans de tel cas, l'accusation a été maintenue face à certaines plaintes alors que dans d'autres jugements, elle a été levée. L'argumentation dans ce second cas étant que le patient était dans un état de confusion qui le rendait plus suggestible.

Les effets amnésiques des benzodiazépines passent inaperçus ou sont au contraire très marqués selon les individus. Par exemple, un de mes collègues prenant l'avion pour revenir d'un voyage à l'étranger a pris une benzodiazépine à courte durée d'action pour s'endormir durant le vol. Immédiatement à la sortie de l'avion, il se rend chez ses parents avec sa sœur avec qui il a une longue conversation en cours de route. Le jour suivant, lorsqu'il la rencontre à nouveau, il n'aura aucun souvenir de cette rencontre.

Les benzodiazépines produisent une amnésie antérograde, c'est-à-dire que les événements qui se produisent après la prise ne sont pas bien enregistrés. En cela, cet effet est comparable à l'amnésie provoquée par les anticholinergiques ou par l'alcool. L'association d'une benzodiazépine avec une de ces deux substances, même en faible quantité, va amplifier ce problème et peut être responsable d'une totale incapacité à se remémorer les faits qui ont eu lieu sous l'emprise de ces produits.

La dissociation

Les benzodiazépines sont occasionnellement responsables de réactions dissociatives qui se traduisent souvent par des états d'hyperactivité. Ce phénomène a été attribué un temps à une désinhibition liée au fait que les benzodiazépines bloquent certains systèmes d'inhibition dans le cerveau, mais cela semble peut probable. L'hypothèse actuelle est que ces produits auraient un effet comparable à l'alcool et pourraient déclencher en quelques minutes chez certaines personnes des réactions dissociatives très marquées, caractérisées par des comportements explosifs accompagnés d'une profonde amnésie. Chez les individus particulièrement sensibles, les benzodiazépines peuvent avoir des effets toxiques se manifestant par une hyperexcitabilité ou un comportement hyperactif et explosif. Les benzodiazépines peuvent aussi produire de la dépersonnalisation, de la déréalisation ou des expériences hallucinatoires. L'incidence de cet effet indésirable est inconnue.

Gardons à l'esprit que la dépersonnalisation, la déréalisation et les expériences dissociatives sont en général des manifestations anxieuses et que, dans ce cadre, les benzodiazépines restent néanmoins le traitement de premier choix.

LES BENZODIAZÉPINES ET LA CONDUITE D'UN VÉHICULE

Tout d'abord, la manière dont la capacité de conduire est affectée par un médicament psychiatrique varie très fortement d'un individu à l'autre. Ensuite se pose la question de la responsabilité en cas d'accident. On considère habituellement que les professionnels de santé mentale doivent informer les patients prenant des médicaments avec un effet sédatif des risques potentiels qu'ils encourent. Ils devraient leur proposer d'éviter de conduire si leur aptitude est entravée et garder une trace dans le dossier des conseils qui ont été fournis. Une attention particulière est requise pour les personnes qui conduisent des véhicules utilitaires ou qui transportent des passagers [21]. Le maintien du secret professionnel doit être mis en balance avec le danger que pose la personne pour la collectivité. Il sera parfois nécessaire de proposer aux autorités un retrait temporaire de permis de conduire.

En France, les médicaments psychiatriques comportent un pictogramme sur leur emballage s'ils nécessitent une attention particulière.

- Niveau 1 (jaune) : soyez prudent. Ne conduisez pas sans avoir lu la notice.
- Niveau 2 (orange) : soyez très prudent. Ne conduisez pas sans l'avis d'un professionnel de la santé.
- Niveau 3 (rouge) : attention, danger. Pour la reprise de la conduite, demandez l'avis d'un médecin.

En Belgique, une liste des médicaments, également divisée en trois catégories selon le degré du risque, est disponible auprès de l'Institut belge de sécurité routière (IBSR).

LA DÉPENDANCE AUX BENZODIAZÉPINES ET LE SYNDROME DE SEVRAGE

Les conséquences de la dépendance aux benzodiazépines seront étudiées au chapitre 21. Le présent chapitre fait la synthèse de la gestion clinique des différents problèmes qui peuvent se poser dans ce cadre.

Certaines personnes auront des problèmes à l'arrêt des benzodiazépines, alors que d'autres ne ressentiront rien. Le potentiel de dépendance aux benzodiazépines ne serait donc pas aussi sévère que ce que l'on affirme habituellement. En revanche, la réponse médicale face au sevrage est souvent inadaptée. En effet, la cause du problème est la plupart du temps imputée aux individus concernés, soit parce qu'on leur suppose un trouble de la personnalité, soit parce qu'on soupçonne une réémergence de leur anxiété initiale, même si, en d'autres temps, le sevrage n'a pas posé de problème. Ce recours à un facteur explicatif basé sur la personnalité ne repose sur aucune preuve. Mais l'attitude médicale classique est de chercher l'erreur du côté du patient plutôt que de celui du médicament, comme on l'a vu dans le cas des dyskinésies tardives avec les antipsychotiques, ou des actes suicidaires avec les antidépresseurs.

La meilleure compréhension du fonctionnement des benzodiazépines, décrite plus haut, nous éclaire sur les raisons de ces différences interindividuelles. La nature des récepteurs à benzodiazépines et les effets divergents des composés endogènes, tels que les β-carbolines, nous permet d'envisager qu'une des causes du problème pourrait être que les récepteurs sur lesquels ces médicaments agissent ont été bloqués pendant une très longue période de temps. Ils deviendraient alors hypersensibles aux substances endogènes qui causent de l'anxiété, de l'insomnie, de la tension musculaire et des convulsions.

La vitesse à laquelle les récepteurs aux benzodiazépines reviennent à leur sensibilité de base aux composés endogènes est fort probablement génétiquement déterminée. Il existe donc une grande variabilité dans ce domaine ; certaines personnes seront plus sensibles ou ressentiront plus rapidement que d'autres les effets du sevrage. Ceci corrobore d'ailleurs ce que nous observons dans la pratique clinique. Les recherches actuelles suggèrent que jusqu'à 20 à 25 % d'entre nous avons une forte sensibilité au sevrage des benzodiazépines.

En corollaire, cela signifie que pour les 75 % restants, les benzodiazépines ne posent pas les problèmes qui ont contribué à leur mauvaise réputation, à moins d'en prendre chroniquement en grandes quantités.

À côté des facteurs physiologiques individuels, les facteurs pharmacologiques des médicaments ont également une influence sur le sevrage. Celui-ci sera d'autant plus prononcé que le composé a une demi-vie courte et qu'il pénètre rapidement dans le cerveau. Ceci concerne notamment l'alprazolam et le lorazépam. Notons, pour l'anecdote, que ces composés ont été produits dans le but d'éviter la sédation prolongée associée aux benzodiazépines à longue durée d'action telles que le diazépam ou le chlordiazépoxide.

Les symptômes du sevrage des benzodiazépines

L'encadré 10.2 reprend les symptômes qui sont maintenant reconnus comme étant associés au sevrage de benzodiazépines, bien qu'ils aient été longtemps envisagés avec scepticisme par les praticiens qui les considéraient comme une réapparition de l'anxiété.

Le syndrome de sevrage se développera plus souvent chez une personne qui prend de fortes doses d'une benzodiazépine à courte durée d'action que l'on stoppe brutalement. Et ce d'autant plus qu'elle présentait une forte anxiété avant le traitement.

Encadré 10.2 Les symptômes associés au sevrage des benzodiazépines

- L'augmentation de l'anxiété avec tous les symptômes physiques
- Les troubles du sommeil
- La démarche instable
- L'indifférence
- La douleur musculaire
- La sensation de vertiges
- L'agressivité
- La dépression
- La faiblesse et la fatigue
- Le syndrome grippal
- Les hallucinations
- Les idées paranoïdes
- Les crises d'épilepsie
- La confusion
- La dépersonnalisation et la déréalisation
- La dépendance psychique (« *craving* »)
- L'impatience pathologique
- Les nausées, la modification du goût et les crampes gastro-intestinales

Quelqu'un qui n'arrive pas à stopper la prise de benzodiazépines pendant 2 ou 3 jours, pour quelque raison que ce soit, doit se considérer à risque de développer les symptômes repris ci-dessus.

On recommande actuellement de ne pas prescrire de benzodiazépines pour une période supérieure à 4 semaines. La question de l'indication doit être reposée afin d'éviter de poursuivre les prescriptions indéfiniment. En raison de cette restriction et du remplacement généralisé de ces produits par des ISRS pour la gestion de l'anxiété, les médecins prescrivent moins souvent des benzodiazépines en première intention. Malgré ces recommandations, la plupart des ordonnances sont rédigées pour des patients qui prennent des benzodiazépines depuis de nombreuses années.

Mais à côté des histoires édifiantes de médecins négligents qui induiraient des dépendances iatrogènes aux benzodiazépines, d'autres situations, dont on parle moins, devraient attirer notre attention. Elles concernent les médecins qui, en réponse à ce climat d'inquiétude, ont résolu le problème en supprimant les benzodiazépines chez tous leurs patients de façon indifférenciée. Cette attitude est tout à fait inadéquate, surtout chez les personnes âgées qui prennent ce type de médicament depuis des décennies sans inconvénient majeur.

Les stratégies de sevrage

La stratégie de sevrage généralement recommandée est la suivante : si quelqu'un a des difficultés à interrompre une benzodiazépine à courte durée d'action, on lui proposera de prendre un composé avec une longue durée d'action tel que le diazépam, qui induit rarement un phénomène rebond.

On diminuera ensuite progressivement les doses sur une période de 6 semaines ou plus, en diminuant d'un quart la première semaine, d'un autre quart la seconde, d'un huitième à la fois pour les 4 semaines suivantes. La dernière dose devra parfois être maintenue pour une plus longue période de temps.

Des recherches ont été effectuées pour trouver des composés qui faciliteraient ce sevrage, mais à l'heure actuelle, aucun ne semble fonctionner. La clonidine, la carbamazépine, les antidépresseurs et les bêtabloquants n'ont pas donné de résultats convaincants. L'antagoniste des benzodiazépines, le flumazénil, peut précipiter un sevrage et réduire nettement la durée de celui-ci, mais il n'est pas utilisé en clinique dans cette indication.

Des controverses subsistent sur la durée du syndrome de sevrage chez les personnes les plus affectées. Pour la plupart des gens, elle se compte en semaines, mais elle peut durer plusieurs mois et même 1 an. Des indications récentes montrent que le sevrage des ISRS peut durer de nombreux mois. Ceci conforte cette hypothèse d'un sevrage des benzodiazépines qui pourrait également s'éterniser.

La gestion psychologique du syndrome de sevrage

Il est maintenant bien clair que le développement d'une dépendance n'est pas une affaire de déficit dans la personnalité d'un individu. Cependant, la psychologie individuelle peut jouer un rôle dans la facilité avec laquelle quelqu'un peut se sevrer des benzodiazépines. Les personnes auxquelles on prescrit des benzodiazépines sont souvent anxieuses avec des tendances phobiques. La phobie du sevrage est prévisible chez certains individus. Quand elle survient, on peut la gérer psychologiquement comme n'importe quelle autre phobie.

Nous disposons actuellement d'un certain nombre d'études cliniques qui montrent qu'en associant un peu de pédagogie sur la nature de la panique et de l'anxiété, en entraînant la personne à ralentir sa respiration diaphragmatique, en travaillant sur des représentations inadaptées concernant l'anxiété et en répétant progressivement les expositions aux sensations physiques qui suscitent des craintes, on peut obtenir de bons résultats avec ce type de personne [22].

CHAPTER

11

L'anxiolyse et le système sérotoninergique

Introduction 161
Les récepteurs et les substances sérotoninergiques 162
Les ISRS 162
Les agonistes S_1 163
Les antagonistes S_2 165
La sérotonine et l'anxiolyse 166
Où se fixent les médicaments ? 166

INTRODUCTION

Les années 1990 furent les années de la sérotonine. Celle-ci est isolée pour la première fois dans le tube digestif en 1933 et nommée « entéramine ». En 1947, on découvre sa présence dans les vaisseaux sanguins. Son action vasoconstrictive est mise en évidence, d'où l'appellation « sérotonine ». En 1949, sa structure chimique est identifiée sous la forme de 5-hydroxytryptamine (5HT). Les deux termes, « 5HT » et « sérotonine », sont les plus utilisés aujourd'hui. Le terme « sérotonine » s'est maintenu en grande partie parce que Smith Kline Beeckam apprécia l'effet accrocheur de l'acronyme anglais SSRI (*selective serotonin reuptake inhinbitor*) [inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, ISRS, en français] dans la publicité pour la paroxétine.

L'acide lysergique diéthylamide (LSD), lui, fut découvert peu avant que la présence de sérotonine ne fut décelée dans le cerveau. On trouva de grandes similitudes structurelles entre les deux substances. Ceci éveilla, en ce début de l'ère psychopharmacologique, un grand intérêt pour le rôle que la sérotonine pourrait jouer dans les maladies mentales [23–25]. Mais malgré cela, la sérotonine disparut du paysage durant plus de 20 ans suite à l'émergence, en 1965, de l'hypothèse catécholaminergique de la dépression qui focalisa toute l'attention.

Au début des années 70, on pensait que la dopamine était le neurotransmetteur de la psychose, la noradrénaline celui de l'« humeur » et l'acétylcholine celui de la démence (voir la section 7). Il ne restait aucune pathologie psychiatrique à associer à la sérotonine. Le seul candidat potentiel pour combler ce vide était l'anxiété. Cette dernière attribution, qui peut paraître simpliste, était pourtant défendable. Nous avons vu dans les chapitres 4 et 9 que les ISRS sont, en quelque sorte, anxiolytiques.

La clomipramine, la fluoxétine et la fluvoxamine sont utiles dans les états phobiques et obsessionnels et dans la dépression. Tous les ISRS le sont alors que les antidépresseurs, qui n'ont pas d'action inhibitrice sur la recapture de la sérotonine, n'ont pas cet effet.

Suite au développement des ISRS, l'intérêt pour le système sérotoninergique s'est fortement accru. Durant les années 1980, beaucoup de recherches ont été réalisées pour identifier les différents récepteurs sur lesquels la sérotonine agit et développer des substances agissant spécifiquement sur chacun d'entre eux.

LES RÉCEPTEURS ET LES SUBSTANCES SÉROTONINERGIQUES

Actuellement, 17 types de récepteurs sérotoninergiques différents ont été répertoriés. Les plus importants en ce qui nous concerne sont les récepteurs S_1 et S_2. Les substances qui agissent sur les récepteurs sérotoninergiques peuvent être de deux types : les agonistes, qui activent les récepteurs, et les antagonistes, qui les bloquent (voir le tableau 11.1). Ce qu'il faut retenir au sujet des ISRS, c'est qu'ils augmentent la quantité globale de sérotonine disponible pour l'un ou l'autre récepteur et qu'ils sont dès lors des agonistes à la fois directs et indirects.

Les ISRS

Notons tout d'abord que les ISRS sont un groupe de médicaments plus nettement anxiolytiques qu'antidépresseurs. Mais quand ces produits furent mis sur le marché, les impératifs commerciaux imposaient qu'ils soient présentés comme des antidépresseurs plutôt que comme des anxiolytiques ou des tranquillisants. Il était toutefois clair que les compagnies chercheraient ensuite à obtenir des autorisations de mise sur le marché pour des indications d'états anxieux, et c'est ce qu'elles firent durant les années 1990. Ces dernières années, en effet, la paroxétine, la venlafaxine, la sertraline ou d'autres ISRS ont été commercialisés dans l'indication de syndrome de stress post-traumatique (SSPT), de trouble obsessionnel compulsif (TOC), de trouble de l'anxiété généralisée (TAG) et pour d'autres états anxieux. Ces autorisations de mise sur le marché ne signifient pas que les cliniciens ont enfin à leur disposition des médicaments qu'ils peuvent prescrire à des patients anxieux désemparés. Mais elles marquent plutôt le moment à partir duquel les firmes pharmaceutiques commencent à faire de la publicité de façon directe ou indirecte auprès du grand public pour faire émerger ces diagnostics d'états anxieux afin d'engranger des centaines de millions de dollars, comme c'est le cas aux États-Unis par exemple. Cette pression publicitaire s'appuie sur l'hypothèse d'un supposé déséquilibre neurochimique, une chute du taux de sérotonine dans le cerveau qui serait la cause de ces différents états. Un autre argument avancé pour faire la promotion de la paroxétine et d'autres ISRS est qu'ils n'entraînent pas de dépendance, à l'inverse des benzodiazépines. Dans la réalité, il est clair que les ISRS provoquent tout autant de dépendance que les benzodiazépines. Celle-ci est même bien souvent plus difficile à vaincre que celle qui est induite par les benzodiazépines.

Les effets indésirables et les interactions médicamenteuses des ISRS sont repris au chapitre 5. Ils sont les mêmes dans les indications d'anxiété et de dépression. La dépendance aux ISRS est traitée dans le chapitre 24.

Les agonistes S_1

La buspirone, un agoniste S_1, a été promotionnée sous le nom de marque Buspar® au milieu des années 1980 comme un anxiolytique. Étant donné les inquiétudes qui furent suscitées par l'utilisation des benzodiazépines dans le traitement de l'anxiété, il paraissait plus sûr de miser sur un anxiolytique qui ne faisait pas partie du groupe des benzodiazépines. Cet agoniste S_1 était supposé ne pas produire de dépendance, ce qui devait garantir son succès sur le marché. Mais ce n'est pas ce à quoi on a assisté avec ce produit.

Il semble y avoir trois raisons à cela. D'abord, la buspirone ne procure pas la même sensation de bien-être que les benzodiazépines. Ensuite, les effets ne sont pas immédiats, mais prennent 2 à 4 semaines pour s'installer, ce qui n'est pas très utile pour calmer une anxiété aiguë. Finalement, les réactions à l'affirmation que ce produit ne provoquait pas de dépendance furent : « Oh ! oui, on nous déjà fait le coup avec les benzodiazépines et voyez ce qui est arrivé… »

Pour le traitement de l'anxiété, la buspirone est utilisée à des doses variant de 5 mg 3 fois par jour jusqu'à des doses de 30–60 mg par jour. Les effets secondaires sont les mêmes que pour les ISRS et sont plus importants si le médicament est associé à d'autres substances actives sur le système sérotoninergique, telles que les ISRS ou les antipsychotiques. L'utilisation de substances actives sur le système sérotoninergique en association avec une variété d'autres agents psychotropes peut aussi mener au développement d'un « syndrome sérotoninergique » (voir le chapitre 5).

Depuis l'introduction de la buspirone, d'autres agonistes S_1 ont été développés : la gépirone, l'isapirone et le flésinoxan. Ils ont tous montré une efficacité sur l'anxiété lors des premiers tests. Certains d'entre eux auraient pu être commercialisés comme une nouvelle classe de composés apportant un effet de sérénité. Mais au lieu de cela, ils ont tous les trois été promotionnés comme antidépresseurs et ont échoué dans cette indication. La buspirone a été, elle aussi, réintroduite en tant qu'antidépresseur. Pourquoi ? Et que signifient ces échecs ?

Les essais cliniques apportent quelques arguments pour soutenir cette stratégie, mais la vraie raison est probablement que, suite à la débâcle des benzodiazépines, les médicaments contre l'anxiété avaient acquis une trop mauvaise réputation. C'est aussi pour cela qu'ils sont désormais appelés « anxiolytiques » et que le terme « tranquillisant », négativement connoté, a été abandonné.

Les médecins généralistes et les autres prescripteurs se sentent plus à l'aise avec ce qu'on appelle des « antidépresseurs », puisqu'ils sont convaincus qu'ils n'entraînent pas de dépendance. Ce phénomène est encouragé par les campagnes actuelles d'informations auprès de ces praticiens, auxquels on explique d'ailleurs qu'ils ne détectent pas suffisamment les signes de la dépression et qu'ils pourraient soulager tant de misère s'ils posaient d'emblée le bon diagnostic !

Il y a en fait très peu de raisons de faire la distinction entre les agonistes S_1 et les ISRS. Si les ISRS agissent, c'est via un des récepteurs à sérotonine, et il est probable

que ce soit le récepteur S_1. Les agonistes S_1 sont donc essentiellement des ISRS mais qui répandent moins de sérotonine alentour, ce qui évite qu'ils agissent de façon indiscriminée sur d'autres récepteurs. De la même façon que les ISRS, les agonistes S_1 mettent 2 à 4 semaines pour faire de l'effet. Ce qui est très différent d'une benzodiazépine, mais comparable à un « antidépresseur ». Les agonistes S_1 sont-ils des antidépresseurs ? Ou alors est-ce que les ISRS sont des anxiolytiques qui seraient efficaces dans les formes légères de dépression ? La commercialisation de ces deux groupes de médicaments en tant qu'antidépresseurs serait-elle un exercice de marketing intelligent, voire cynique [8] ?

Ceci nous ramène à la question de savoir ce que font en réalité les ISRS. Les ISRS sont efficaces dans les dépressions modérées, les TOC, le trouble panique, la phobie sociale, le TAG et le SSPT. La meilleure façon d'expliquer cette efficacité étendue est de faire l'hypothèse que les ISRS ont des effets d'apaisement sur toutes ces problématiques. Cliniquement, il est très clair que quand les ISRS fonctionnent, celui qui les prend est plus souple, plus docile, plus serein ou confiant. Chez certaines personnes, ces effets dépassent les effets recherchés et celles-là se plaignent alors d'émoussement émotionnel ou d'indifférence. Tout ceci explique pourquoi les ISRS peuvent apporter des bénéfices dans une grande variété d'états anxieux et de dépressions anxieuses, mais n'ont pas d'utilité dans les dépressions mélancoliques traitées à l'hôpital.

Les firmes pharmaceutiques utilisent le même argument fallacieux du déséquilibre chimique cérébral pour expliquer les avantages de ces médicaments, qu'ils soient vendus comme antidépresseurs ou comme anxiolytiques. Mais le mythe de la restauration d'un taux de sérotonine « défaillant » semble faire plus d'adeptes avec les ISRS qu'avec les agonistes S_1.

La migraine

Tant que nous en sommes à parler des récepteurs S_1, il est opportun de mentionner les triptans dont le sumatriptan, qui fut le premier à être commercialisé. Ces médicaments sont utilisés dans le traitement de la migraine. Durant une attaque migraineuse, la sérotonine est libérée dans le courant sanguin. Un dérivé de l'ergot de seigle, la dihydroergotamine, était le traitement traditionnel de la migraine jusqu'à récemment. Celui-ci agit faiblement sur la plupart des récepteurs à sérotonine ainsi que sur de nombreux autres récepteurs.

L'idée communément admise est qu'en agissant sur les récepteurs S_1, les triptans vont produire une vasoconstriction des artères cérébrales et prévenir l'alternance de constriction et de dilatation qui est à l'origine de la crise migraineuse. Une extension logique de cette hypothèse est que les autres substances actives sur le système sérotoninergique, dont les ISRS, devraient avoir potentiellement la capacité de soulager ou d'aggraver les crises migraineuses. Les ISRS sont, de fait, effectivement utilisés pour traiter la migraine, mais l'hypothèse retenue actuellement serait que ceux-ci, comme les triptans, agissent en émoussant la perception de la douleur migraineuse plutôt qu'en s'attaquant à la cause artérielle. On suspecte maintenant que si les triptans sont utiles pour soulager les migraines à leur début, chez un certain nombre de patients, avec le temps, ils augmentent la fréquence des migraines.

Les antagonistes S_2

Le LSD, la mescaline et les autres hallucinogènes apparentés produisent leurs effets en se fixant aux récepteurs S_2. Ces effets peuvent être bloqués chez l'animal par la kétansérine, un antagoniste S_2. De façon surprenante, alors que tous les antipsychotiques ont une action sur les récepteurs à dopamine D_2 et bloquent les récepteurs S_2, ni la kétansérine, ni aucun antagoniste S_2 n'a d'effet marqué sur la psychose.

La présence dans le tableau 11.1 de la miansérine, de la mirtazapine, de la néfazodone, de la trazodone et de l'agomélatonine, qui ont toutes été promotionnées comme des antidépresseurs, est intéressante. La miansérine, la mirtazapine et la trazodone ont aussi des effets significatifs sur les récepteurs adrénergiques, ce qui est beaucoup moins le cas avec la néfazodone et l'agomélatonine. Le mCPP, un composé apparenté à la trazodone, est un agoniste des récepteurs S_{2b} et est potentiellement anxiogène. Un autre point intéressant est que la trazodone, la cyproheptadine et la néfazodone, qui sont des antagonistes S_2, ont des propriétés aphrodisiaques (voir la section 8).

Il est probable que les antagonistes S_2 produisent encore deux autres effets. L'un d'eux est la prise de poids. Celle qui est occasionnée par les antipsychotiques tels que la chlorpromazine et la clozapine est sans doute liée à leur action sur les récepteurs S_{2c}. De la même façon, la mirtazapine cause très souvent une prise de poids. Un second effet est la sédation. La clozapine et la chlorpromazine sont des antipsychotiques sédatifs. De même, la trazodone et la mirtazapine font partie des antidépresseurs les plus sédatifs.

Le rôle exact des médicaments qui agissent spécifiquement sur les récepteurs S_2 n'est pas clair. La kétansérine et la ritansérine, des antagonistes relativement purs, ne

Tableau 11.1 Les produits agissants sur le système sérotoninergique

	LES AGONISTES	LES ANTAGONISTES
S_{1a}	Buspirone	Spipérone
	Flésinoxan	Propranolol
	Flibansérine	
	Gépirone	
	Ipsapirone	
S_{2a}	D-LSD	Kétansérine
		Miansérine
		Mirtazapine
		Trazodone
		Néfazodone
		Flibansérine
		Tous les antipsychotiques
S_{2b}	mCPP	Ritansérine
S_{2c}		Miansérine
		Mirtazapine
		Agomélatonine

se sont révélées dans des essais cliniques être ni anxiolytiques, ni antidépresseurs, ni même antipsychotiques. Elles pourraient peut-être avoir une utilité dans la gestion de symptômes dissociatifs de l'anxiété tels que la déréalisation et la dépersonnalisation. Des symptômes qui peuvent aussi être provoqués par le LSD.

LA SÉROTONINE ET L'ANXIOLYSE

Où se fixent les médicaments ?

Il semble clair que les ISRS peuvent jouer un rôle positif dans les états anxieux. Quel est le mécanisme de cette action ? Une explication repose sur le chevauchement important qui existe entre les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques. Les antagonistes S_3 et les antagonistes D_2 sont tous antiémétiques. Les antipsychotiques, les ISRS et les agonistes S_1 produisent tous de l'akathisie et des dyskinésies. Plus directement, il a été démontré que les antagonistes S_3 ont une action de modulation de la libération de dopamine dans le cerveau. Une possibilité serait alors qu'une grande partie de ces composés actifs sur le système sérotoninergique seraient en quelque sorte des neuroleptiques atypiques. Ce qui signifie qu'ils produisent les mêmes bénéfices que les antipsychotiques, mais avec des effets indésirables différents.

Notons ici les effets bénéfiques possibles de la clomipramine et des ISRS dans les TOC, qui suggèrent que ces agents contribuent à produire un effet d'indifférence aux pensées et images intrusives. Dans le chapitre 2, nous avons vu que les effets bénéfiques des neuroleptiques provenaient sans doute de l'induction d'un état d'indifférence psychique qui semble se développer beaucoup plus rapidement que celui induit par la clomipramine et les ISRS.

Bon nombre de données plaident en faveur de cette similarité entre les deux groupes de composés. Certaines personnes peuvent prendre des médicaments des deux classes en même temps et les distinguer par le type d'indifférence que chacun induit. En revanche, alors que les antipsychotiques apportent une aide dans les troubles schizophréniques, les ISRS et les tricycliques qui ont une action nette sur le système sérotoninergique peuvent souvent déclencher des décompensations psychotiques.

Néanmoins, ce chevauchement est suffisant pour se demander si les médicaments qui sont actifs sur le système sérotoninergique produisent le même type d'anxiolyse que les antipsychotiques, même si le début de leur action est différé.

La meilleure approche scientifique pour répondre à cette question serait de comparer les témoignages de ceux qui prennent ces différentes substances et d'essayer de déterminer si les effets des antipsychotiques et les effets des sérotoninergiques sont similaires et, s'il ne le sont pas, de tenter de savoir en quoi ils diffèrent. Ceci n'est malheureusement pas la manière dont procède l'industrie pharmaceutique moderne (voir la section 11). Les observations non contrôlées des utilisateurs ou des cliniciens ne sont pas bienvenues. Du point de vue de l'industrie, la reconnaissance de similarités de ce type irait à l'encontre du processus de marketing qui s'appuie essentiellement sur ces différences pour développer des stratégies commerciales en fonction des segments de marché concernés.

À côté de ces interactions entre les systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques, il pourrait y avoir d'autres types d'interactions entre le système

sérotoninergique et le système GABA sur lequel agissent les benzodiazépines. Celles-ci pourraient exercer une partie de leur action anxiolytique via le système sérotoninergique. Bien que ceci soit possible en théorie, il n'en reste pas moins que les effets anxiolytiques des benzodiazépines et des ISRS sont de types très différents.

Il est difficile d'être plus spécifique sur ces questions car, comme c'est le cas pour de nombreux médicaments qui agissent sur le comportement, nous connaissons les différents récepteurs sur lesquels les différents anxiolytiques fonctionnent et savons à quelle vitesse ils s'y fixent, mais ne savons pas grand-chose de ce que ces produits ont comme effets sur ceux qui les prennent. Comment se sent-on quand on les prend ? Quel type d'anxiété répond le mieux à quel type d'anxiolytique ?

Ceci est surprenant, puisque ce devraient être les données les plus faciles à collecter. Mais cela reflète simplement le fait que nous avons perdu l'habitude de nous asseoir et d'écouter ce que nous racontent ceux qui prennent ces médicaments. C'est une évolution regrettable et probablement risquée.

CHAPITRE

12

Les bêtabloquants et l'anxiété

- Introduction 168
- L'anxiété liée à la performance 168
- Le trouble anxieux généralisé 169
- Les attaques de panique : un puzzle ? 169
- Le tremblement 170
- L'akathisie et l'impatience 170
- Les effets indésirables des bêtabloquants 170

INTRODUCTION

Durant les années 1990, suite aux inquiétudes liées à l'utilisation des benzodiazépines, on s'est intéressé à l'utilisation des bêtabloquants pour le traitement de l'anxiété. Les principaux médicaments de ce groupe sont repris dans le tableau 12.1.

Les bêtabloquants sont classiquement utilisés pour le traitement de l'hypertension, de l'angor (angine de poitrine) ou des arythmies cardiaques. Leur usage en psychiatrie est lié au fait qu'ils bloquent les manifestations périphériques de l'anxiété telles que l'augmentation du rythme cardiaque ou les tremblements des mains. Des signes tels que ceux-ci nous permettent d'apprécier notre niveau d'anxiété. Quand ces effets de l'anxiété sont contrôlés, deux boucles de rétroaction peuvent être interrompues. La première, celle liée à l'anxiété, est anticipative. Pour certaines personnes, la peur de présenter des signes d'anxiété déclenche l'anxiété. Par exemple, le violoniste concertiste peut avoir peur à l'avance de l'effet d'un tremblement des mains sur son archet face à son public. La seconde est celle qui s'enclenche, en cours de performance, quant l'anxiété de l'orateur est accentuée parce qu'il sent que sa voix tremble et que sa bouche devient sèche. Le fait de pouvoir contrôler ces manifestations physiques peut diminuer l'anxiété anticipative et apaiser le stress au niveau psychique durant la performance par le simple fait de ne pas sentir son corps s'emballer.

L'ANXIÉTÉ LIÉE À LA PERFORMANCE

Le rôle des bêtabloquants dans la gestion de l'anxiété est bien connu parce que les musiciens qui craignent les effets du trac en font souvent usage. Grâce à ces médicaments, ils sont capables de faire face au public et d'effectuer leur performance avec plus d'assurance. Plus d'un tiers des musiciens d'orchestre disent avoir déjà eu

Tableau 12.1 Les bêtabloquants utilisés en psychiatrie

DCI	NOM DE SPÉCIALITÉ		
	FRANCE	BELGIQUE/SUISSE	CANADA/ÉTATS-UNIS
Propranolol	Avlocardyl®, Hemipralon®, Sthasin®	Inderal®/Inderal®	Inderal®/Inderal®
Aténolol	Tenormine®, Betatop®, Cuxanorm®, Tenordate®, Tenoretic®, Beta Adalate®	Tenormin®/Ténormin®, Aténil®, Cardaxen®, Selobloc®	Tenoretic®, Tenormin®/ Tenormin®

DCI : dénomination commune internationale.

recours à ce type de produit pour éviter d'avoir les mains qui tremblent et des palpitations. Ils sont aussi utilisés pour les mêmes raisons par les joueurs de billard [20].

Une dose de 10 mg par jour de propranolol suffit en général pour bloquer ces manifestations du trac. Des doses supérieures à 40 mg sont rarement nécessaires.

LE TROUBLE ANXIEUX GÉNÉRALISÉ

Vu l'inquiétude concernant l'utilisation de benzodiazépines, durant les années 90, les médecins généralistes ont commencé à prescrire des bêtabloquants à leurs patients souffrant d'états anxieux diffus. L'efficacité dans cette indication est moins nette que dans celle du trac. En effet, dans ce dernier cas, la prise de médicament est liée à une situation spécifique, alors que dans le cas du trouble de l'anxiété généralisée (TAG), l'anxiété est constante et des doses plus importantes doivent être utilisées sur de plus longues périodes de temps.

La dose standard de propranolol utilisée dans le TAG est de 20 mg 4 fois par jour ou 80 mg en formule retard. Des essais cliniques pour le TAG ont été réalisés avec quatre bêtabloquants : le propranolol, l'oxprénolol, le sotalol et le practolol. Le sotalol et l'oxprénolol n'ont pas d'effets anxiolytiques clairs. Les autres bêtabloquants tels que le labétalol, le métoprolol, le timolol, le pindolol, le nadolol et l'aténolol n'ont pas été étudiés dans cette indication.

Le propranolol a néanmoins montré une efficacité comme anxiolytique sans causer d'effets sédatifs. Il améliore les palpitations, les sueurs, les diarrhées et le tremblement. Cette efficacité peut faire penser que le propranolol aurait une certaine action sur le système sérotoninergique (voir le chapitre 11). Cette hypothèse est renforcée par le constat que les autres bêtabloquants n'ont pas d'effets sur le TAG.

LES ATTAQUES DE PANIQUE : UN PUZZLE ?

L'utilisation des bêtabloquants peut être envisagée pour tous les états anxieux se manifestant par des signes périphériques prédominants. Étonnamment, cependant, ces médicaments ne semblent pas efficaces dans les attaques de panique

qui pourtant se caractérisent par des symptômes physiques très prononcés et invalidants.

LE TREMBLEMENT

Les bêtabloquants sont aussi utilisés pour réduire les tremblements liés à la prise de lithium et pour des dyskinésies induites par les neuroleptiques (voir le chapitre 3).

L'AKATHISIE ET L'IMPATIENCE

Le propranolol peut aussi s'avérer utile dans les états d'akathisie qui ne répondent pas aux composés anticholinergiques (voir les chapitres 3 et 5) et dans les akathisies et les dyskinésies induites par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Ce qui n'est pas le cas des autres bêtabloquants.

LES EFFETS INDÉSIRABLES DES BÊTABLOQUANTS

- Les bêtabloquants peuvent interférer avec la respiration. Ils doivent donc être pris avec précaution chez les patients qui ont des antécédents d'asthme ou de sifflements respiratoires.
- Les bêtabloquants peuvent aussi réduire la circulation du sang dans les extrémités. Par temps froid, cela peut donner des doigts douloureux et froids, ce qui peut en soi diminuer les performances qui requièrent une certaine dextérité comme jouer d'un instrument de musique, par exemple.
- Les bêtabloquants diminuent également la circulation du sang dans les muscles. Ce qui peut rejoindre l'anxiété liée à la performance. En effet, cela peut poser des problèmes aux chanteurs qui seraient plus vite à bout de souffle et aux danseurs et athlètes qui risquent de voir leur force musculaire diminuer. La performance peut aussi s'avérer de moins bonne qualité en raison d'une chute de la tension qui peut aller jusqu'à un risque d'évanouissement.
- Certains individus ont des troubles du sommeil et des cauchemars sous bêtabloquants, surtout avec le propranolol.
- De la lassitude et de la fatigue sont parfois rapportées. Celles-ci peuvent s'accompagner d'une nette sensation de faiblesse musculaire à l'exercice. Ces composés n'ont pas d'effets sédatifs clairs et rien n'indique qu'ils interfèrent avec la capacité à conduire un véhicule.
- Des troubles de la mémoire et de la concentration ont aussi été rapportés. Le propranolol semble réduire la capacité de la mémoire à court terme même chez des sujets sains. Cet effet est différent de celui des benzodiazépines sur la mémoire, qui est une difficulté de se remémorer des événements après coup. Les bêtabloquants semblent de leur côté limiter la capacité d'emmagasiner en une fois autant d'informations qu'à l'habitude.
- Les hallucinations : comme de nombreux composés qui ont une action centrale, les bêtabloquants semblent capables de produire des effets dissociatifs tels que des hallucinations ou de la confusion.
- À hautes doses, les bêtabloquants peuvent causer des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de la sécheresse oculaire et des éruptions cutanées, mais de telles doses ne sont jamais employées pour le contrôle de l'anxiété.
- Les bêtabloquants interagissent avec de nombreuses autres drogues utilisées pour des pathologies cardiaques ou dans l'hypertension.

Références

1. Marks I.M. Living with fear. Londres : McGraw-Hill ; 1978.
2. Klein D.F., Healy D. Reaction patterns to psychotropic drugs and the discovery of panic disorder. In : Healy D., éd. The psychopharmacologists. Londres : Chapman & Hall ; 1996 : 329–351.
3. McNally R.J. Psychological approaches to panic disorder. Psychol Bull 1990 ; 108 : 403–419.
4. Healy D. Social phobia in primary care. Prim Care Psychiatry 1995 ; 1 : 31–38.
5. Moynihan R., Cassels A. Selling Sickness. New York : Nation Books ; 2005.
6. Rapoport J. The boy who couldn't stop washing. Londres : Fontana ; 1990.
7. Beaumont G., Healy D. The place of clomipramine in psychopharmacology. In : Healy D., éd. The psychopharmacologists. Londres : Chapman & Hall ; 1996. p. 309–328.
8. Healy D. The marketing of 5HT : depression or anxiety. Br J Psychiatry 1991 ; 158 : 737–742.
9. Lucire Y. Constructing RSI : belief and desire. Sydney ; University of New South Wales Press ; 2003.
10. Healy D. Images of trauma : from hysteria to post-traumatic stress disorder. Londres : Faber and Faber ; 1993.
11. Warwick H.M.C., Salkovskis P.M. Hypochondriasis in cognitive therapy in clinical practice. In : Scott J., Williams J.M.G., Beck A.T., éds. An illustrative casebook. Londres : Routledge ; 1990 : 78–102.
12. Smail D. Illusion and reality : the meaning of anxiety. London : Dent ; 1984.
13. Pearson P. A history of anxiety. Yours and mine. New York : Bloomsbury Books ; 2008.
14. Hindmarch I., Beaumont G., Brandon S., et al. Benzodiazepines : current concepts. Chichester : John Wiley ; 1990.
15. Tone A. The age of anxiety : A history of America's turbulent affair with tranquilizers. New York : Basic Books ; 2008.
16. Herzberg D. Happy pills in America. From Miltown to Prozac. Baltimore : Johns Hopkins University Press ; 2008.
17. Bury M., Gabe J. A sociological view of tranquilliser dependence : challenges and responses. In : Hindmarch I., Beaumont G., Brandon S., éds. Benzodiazepines : current concepts. Chichester : John Wiley ; 1990. p. 211–226.
18. Fink M., Abrams R. Catatonia. Oxford : Oxford University Press ; 2003.
19. Pilowsky L., Ring H., Shine P.J. Rapid tranquillisation. Br J Psychiatry 1992 ; 160 : 831–835.
20. Wheatley D. The anxiolytic jungle ; where next. Chichester : John Wiley ; 1990.
21 Royal College of Psychiatrists Psychiatric standards of fitness to drive large goods vehicles and passenger carrying vehicles. Psychiatr Bull 1993 ; 17 : 631–632.
22. Barlow D.H., Craske M.G. Mastery of your anxiety and panic. Albany, NY : Graywind ; 2000.
23. Carlsson A., Healy D. Early brain research in psychopharmacology : the impact on basic and clinical neuroscience. In : Healy D., éd. The psychopharmacologists. Londres : Chapman & Hall ; 1996 : 51–80.
24. Healy D. The antidepressant era. Cambridge, MA : Harvard University Press ; 1998.
25. Healy D. Let them eat Prozac. New York: New York University press ; 2004.

CHAPITRE

13

Les troubles du sommeil et l'insomnie

- **Introduction** 174
- **Les troubles du sommeil** 174
  - Les parasomnies 176
  - La narcolepsie 176
- **L'insomnie** 177

INTRODUCTION

Ce chapitre traite à la fois des troubles du sommeil (endormissement retardé, réveils nocturnes fréquents, réveil matinal précoce) et de l'insomnie. À proprement parler, l'insomnie est plus une plainte qu'un désordre spécifique. La gestion de l'insomnie ne se résume pas à la gestion de gens qui ne dorment pas, mais plutôt de personnes qui se plaignent de ne pas dormir. En fait, le sommeil de ceux qui se plaignent de ne pas dormir n'est pas très différent du sommeil de ceux qui ne s'en plaignent pas. Dans les deux groupes, il y a des gens qui dorment peu ou ont un sommeil de mauvaise qualité et dans les deux groupes, il y a des gens qui ont un excellent sommeil si on le teste avec un enregistrement polysomnographique. Les études nous apprennent qu'à peu près 1 personne sur 5 dans la population déclare avoir un sommeil insatisfaisant [1]. La gestion de cette question est clairement complexe.

Une distinction est faite dans ce chapitre entre la gestion des troubles du sommeil et ceux de l'insomnie. Dans certains cas, une simple aide pharmacologique sera suffisante. Dans d'autres, il sera nécessaire de tenir compte de tout le contexte psychologique qui entoure la plainte. D'autres situations requièrent une association judicieuse des deux approches.

LES TROUBLES DU SOMMEIL

Une plainte d'insomnie peut être sous-tendue par une grande variété de problématiques, comme on le voit dans l'encadré 13.1.

Une série de problèmes physiques peuvent troubler le sommeil : la toux, les démangeaisons, la douleur, l'agitation, les besoins d'uriner fréquents ou l'insuffisance

Encadré 13.1 Les différents aspects de l'insomnie

- L'incapacité de s'endormir
- L'incapacité de rester endormi
- Le réveil matinal précoce
- Le sommeil non récupérateur
- La fatigue résiduelle pendant la journée, que le sujet attribue à un sommeil perturbé la nuit précédente

respiratoire, par exemple. Les causes premières peuvent être aussi diverses que des cancers, des névralgies, de la dépression ou des réactions à des médicaments. Une mise au point, un diagnostic précis et un traitement de la pathologie sous-jacente sont dans ce cas nécessaires.

Un des troubles de cette liste mérite une attention particulière : les apnées obstructives du sommeil (syndrome de Pickwick). Celles-ci touchent plus fréquemment les hommes d'âge moyen qui sont en surpoids ou ont un cou plus large que la norme, et peuvent concerner jusqu'à 3 % de la population adulte. Le mécanisme de cette obstruction est un affaissement des voies respiratoires hautes à l'inspiration durant le sommeil. Elle se produit typiquement lorsque la personne est couchée sur le dos.

Cet affaissement bloque la respiration jusqu'à ce que l'inspiration se fasse avec suffisamment de force pour obliger les voies respiratoires à s'ouvrir, ce qui s'accompagne habituellement d'un ronflement bruyant. Cet effort en lui-même est si intense que la qualité du sommeil s'en trouve perturbé, ce qui se traduit par une fatigue résiduelle le lendemain. Le diagnostic est souvent posé lors de l'hétéroanamnèse, l'intensité du ronflement ayant des répercussions sur le sommeil du partenaire. Celui-ci remarque également que son partenaire semble cesser de respirer par pause de 10 à 60 s. Une telle situation nécessite un traitement, mais prescrire des hypnotiques peut aggraver encore le tableau jusqu'à poser un risque vital. Le traitement adéquat fait appel à un appareil qui délivre de l'air sous pression en continu (CPAP).

Deux autres problématiques relativement rares, en partie physiques et en partie sociales, doivent être mentionnées ici : les insomnies liées à des phases de sommeil avancées ou retardées. Dans le déphasage avancé, les personnes s'endorment trop tôt dans la soirée et se réveille trop matinalement, alors que dans les déphasages retardés, elles s'endorment trop tard et ont beaucoup de difficultés à se lever le lendemain. Ces déphasages sont liés à un trouble du rythme circadien. Fondamentalement, nous avons tous tendance constitutionnellement à être soit des lève-tôt (qui se lèvent tôt et sont en forme dès le matin) soit des couche-tard (qui ont de meilleures performances en fin de journée et le soir). Les décalages de phases sont des exagérations de ces tendances naturelles, mais nécessitent l'intervention d'un spécialiste pour y remédier.

En bref, la gestion d'une insomnie causée par un déphasage tardif va se gérer en proposant à la personne de reculer encore son heure de coucher de 3–4 h toutes les nuits pendant 5 à 7 nuits jusqu'à ce que son heure de coucher soit une heure plus adaptée socialement. Ceci repose sur le fait (comme nous l'observons tous lors de grasses matinées du week-end) qu'il est plus facile de déplacer son horloge

circadienne vers des heures plus tardives que de l'avancer. L'utilisation de cette technique est beaucoup plus efficace que toute tentative de faire dormir la personne chimiquement à l'heure choisie [2].

Les parasomnies

À côté des troubles du sommeil, il y a un groupe de problèmes appelés les parasomnies. Celles-ci impliquent un trouble du mécanisme de maintenance du rythme éveil/sommeil qui conduit à des comportements associés à ces (para)sommeils. Les plus communes sont les parasomnies motrices qui incluent le somnambulisme, le bruxisme (grincement de dents), les terreurs nocturnes et le syndrome des jambes sans repos. On observe souvent ce type de comportement chez plusieurs membres d'une même famille. Ces comportements apparaissent en général lors des phases les plus profondes du sommeil non REM, c'est-à-dire à peu près 2 h après l'endormissement, à la différence des apnées qui débutent avec le premier sommeil.

On assiste actuellement à une offensive très intense qui vise à créer un marché (« *disease mongering* ») à partir d'une de ces parasomnies : le syndrome des jambes sans repos. Ce trouble se caractérise par une « bougeotte » avant le sommeil et des mouvements incontrôlés des jambes. C'est une problématique familiale qui répond généralement bien au clonazépam. Récemment, GlaxoSmithKline a mis sur le marché un produit, le ropinirole, qui est également utilisé dans la maladie de Parkinson, avec une indication pour le syndrome des jambes sans repos. La firme déploie des efforts de marketing conséquents pour augmenter la détection par les médecins et les patients de ce trouble et les convaincre de l'absolue nécessité d'un traitement [3]. Il n'y a aucun argument pour recommander le ropinirole plutôt que le clonazépam. De plus, ce nouveau médicament peut être dangereux pour les personnes âgées.

La narcolepsie

Comme les parasomnies, la narcolepsie implique un trouble du mécanisme d'éveil mais, tandis que les parasomnies s'accompagnent de mise en mouvement de quelqu'un qui est profondément endormi, la narcolepsie est l'apparition brusque d'un état de sommeil chez quelqu'un qui était parfaitement éveillé. Cette pathologie débute habituellement vers l'âge de 19–20 ans. Les premiers signes du problème sont un brusque endormissement en pleine activité sociale.

Dans cette même catégorie, on répertorie d'autres problèmes tels que la catalepsie, la paralysie du sommeil et les hallucinations hypnagogiques. La catalepsie est la suspension complète et temporaire du mouvement volontaire des muscles, le plus souvent de la bouche et des membres, parfois du corps entier. Elle peut survenir sans raison apparente ou être provoquée par une émotion forte ou par une série de médicaments. Alors qu'il est en train de rire ou de crier, le sujet peut soudainement s'écrouler. Ce trouble peut se produire indépendamment de la narcolepsie et s'il pose problème, un traitement aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) donnera une bonne réponse.

La paralysie du sommeil est un état dans lequel la personne est réveillée, mais se retrouve complètement immobilisée et incapable de parler. Cette situation dure seulement quelques minutes mais peut être suffisamment alarmante pour amener

quelqu'un à modifier ses dernières volontés concernant ses obsèques par crainte d'être enterré vivant.

Les personnes qui souffrent de narcolepsie peuvent avoir des hallucinations visuelles et auditives intenses en s'endormant ou en se réveillant. Ces symptômes peuvent amener la personne à consulter un psychiatre afin d'exclure un diagnostic de schizophrénie débutante.

La narcolepsie se traite avec des psychostimulants (voir le chapitre 8). Les médicaments les plus souvent utilisés sont le méthylphénidate, la dexamphétamine ou la sélégiline, un antiparkinsonien qui se dégrade dans le corps en métamphétamine.

L'INSOMNIE

À côté des causes transitoires de troubles du sommeil tels que les décalages horaires, le travail en horaires décalés ou les causes physiques, un sommeil perturbé ou la plainte de mal dormir surviennent généralement dans les situations suivantes :

- suite à un choc émotionnel ;
- comme conséquence d'un état anxieux ;
- spontanément ;
- suite à une des trois raisons qui viennent d'être citées, les troubles du sommeil peuvent se renforcer et se maintenir à cause de la peur et de la frustration liées au fait de mal dormir ;
- dans le cadre d'un symptôme dépressif (voir le chapitre 4). La dépression s'accompagne typiquement de réveils matinaux précoces avec une incapacité de se rendormir ou de réveils multiples durant la nuit. Dans ce cas, le traitement est un antidépresseur. Dans le cas d'une mélancolie, l'utilisation d'un hypnotique de type benzodiazépine est relativement inefficace.

Face à une plainte d'insomnie, la première démarche est d'exclure par une mise au point les causes physiques d'insomnies et de traiter les états anxieux ou les troubles dépressifs éventuels. Cependant, il restera toujours un groupe de gens qui garderont leur plainte. Ce groupe est celui qui espère le plus résoudre le problème par un traitement chimique mais dans ce cas-ci, la pharmacothérapie a des effets incertains.

Étrangement, un grand nombre de personnes qui se plaignent de troubles du sommeil ont un sommeil comparable à celui de la population générale lors des enregistrements. Quand ceci concerne des personnes âgées, cette impression peut être justifiée par le fait que la profondeur du sommeil diminue avec l'âge et que l'habitude prise de faire des siestes durant la journée peut réduire le besoin de sommeil la nuit à moins de 6 h. Néanmoins, toutes les personnes âgées ne se plaignent pas de leur sommeil.

Parmi les personnes qui n'ont pas de plaintes concernant leur sommeil, il y a des gens qui, sans raisons apparentes, pendant certaines périodes de leur vie, sont incapables de dormir plus de 2 ou 3 h par nuit. Cela peut être très pénible si cette personne tourne en rond dans sa maison la nuit alors que tout le monde dort tranquillement. Le seul remède à cette situation est d'apaiser la frustration de ne pas dormir en remplissant ce temps avec une activité constructive.

Chez les patients qui se plaignent, le problème présente parfois des similitudes avec une hypocondrie (voir le chapitre 9) se manifestant par une fixation sur le sommeil. Comme dans l'hypocondrie, les personnes sont obnubilées par leur trouble du sommeil, ce qui a pour effet d'aggraver encore le problème. Le point de départ peut être une période de stress qui va diminuer la qualité du sommeil. Dans une situation d'anxiété, nous avons souvent tendance à déplacer et à fixer nos préoccupations sur une question précise. Ce fonctionnement mental a une logique économique, puisque se fixer sur le sommeil ou sur des problèmes digestifs, par exemple, va permettre au sujet d'espérer trouver une solution simple à ce problème spécifique plutôt que de devoir faire face à une angoisse diffuse. Le problème de sommeil aura tendance à devenir chronique et ce d'autant plus qu'il est déjà présent dans l'histoire personnelle ou familiale ou que la personne a des idées préconçues très précises sur ce que devrait être son sommeil.

Certaines personnes, par exemple, sont convaincues que 8 h de sommeil par nuit sont nécessaires pour ne pas mettre leur santé en péril. D'autres croient que le sommeil peut être contrôlé par une volonté consciente. Le paradoxe est que nous avons tous jusqu'à un certain point l'illusion que nous contrôlons notre sommeil, mais essayer de résoudre les troubles du sommeil en y exerçant plus de contrôle a peu de chances d'aboutir.

Les études suggèrent que les plaintes d'insomnie peuvent être induites par une grande variété de problématiques qu'il est important de distinguer pour y répondre de façon spécifique, comme nous le verrons au chapitre suivant (voir le chapitre 14) [4].

- Pour certaines personnes, la préoccupation majeure sera les conséquences qu'aura un sommeil non réparateur sur leur capacité de se concentrer et d'être efficace le lendemain.
- Pour d'autres, le souci premier est la difficulté de s'endormir. Celles-là ont une anxiété de la performance liée au sommeil.
- Pour d'autres encore, le problème est que dès qu'elles posent la tête sur l'oreiller, leur activité mentale s'accélère parfois de façon productive mais en interférant avec le sommeil.
- Un quatrième groupe de gens est composé de ceux qui ont du mal à rester endormi. Ils se réveillent et sont agacés par ces réveils intempestifs à tel point qu'ils n'arrivent plus à se rendormir. Se réveiller pendant la nuit est un phénomène tout à fait banal. La plupart d'entre nous le remarquent à peine ou ne s'en souviennent pas.
- Le dernier groupe est celui qui est simplement insatisfait par la qualité de son sommeil.

Un autre aspect qui mérite d'être mentionné est le problème de l'autoévaluation. Les personnes qui se plaignent d'insomnie ont tendance à surestimer la quantité de temps qu'il leur faut pour s'endormir ou le nombre de réveils qu'elles ont eus pendant la nuit. L'utilisation d'hypnotiques peut détériorer un peu plus cette perception [5]. En effet, ceux qui prennent des médicaments pour s'endormir, au contraire, sous-estiment le temps qu'ils mettent à s'endormir et sont amnésiques par rapport à leurs réveils nocturnes. Ceci induit une perception faussée de la qualité du sommeil lors du sevrage des hypnotiques, avec une surestimation encore plus importante du temps nécessaire pour s'endormir et une hyperconscience de tous les réveils nocturnes.

CHAPITRE

14

La gestion non pharmacologique de l'insomnie

- La caféine 179
- Les facteurs environnementaux 179
- La relaxation 179
- La conscience du corps 180
- Les procédures de contrôle par le stimulus 181
- Les rituels 181
- L'injonction paradoxale 181
- La planification 182
- L'utilisation de mantra et d'exercices de respirations issus du yoga 182

Toute une série de démarches peuvent être tentées pour la gestion de l'insomnie avant de prendre un hypnotique.

LA CAFÉINE

La première étape est d'éliminer toutes les boissons contenant de la caféine, telles que le thé, le café et les colas, même si la consommation de ces dernières tard le soir n'est pas à l'origine du problème (voir plus bas, « Les rituels »).

LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Pour permettre un bon sommeil, il faut d'abord s'assurer de pouvoir bénéficier d'un environnement apaisant. Ce problème se pose particulièrement pour les travailleurs à horaires décalés, surtout s'ils essayent de se maintenir en phase avec ceux qui les entourent ou s'ils ont été contraints à accepter ce type d'horaire. Ces problèmes seront repris plus bas.

LA RELAXATION

Les exercices de relaxation, et particulièrement la relaxation musculaire progressive, sont utiles en eux-mêmes mais ne vont pas forcément permettre de faciliter le sommeil à court terme. Beaucoup de patience et une pratique régulière sont requises pour atteindre

une maîtrise suffisante. L'efficacité de cette méthode repose essentiellement sur la capacité de faire des liens entre la technique de relaxation et le sommeil. Avec une pratique régulière, certaines personnes s'endorment au milieu de leur série d'exercices.

Les méthodes vendues dans le commerce sous forme d'enregistrement ou les programmes télévisés oublient souvent de mentionner le travail assidu et la patience dont il faut faire preuve pour obtenir une efficacité. L'absence de résultats à court terme est une source de frustration et d'abandon de ce type de technique.

LA CONSCIENCE DU CORPS

Nous fonctionnons tous selon un rythme régulier appelé le cycle activité-repos [2]. Il s'agit d'une alternance à intervalles réguliers de hauts et de bas de notre état de vigilance. Ce rythme est clairement visible chez les nourrissons, qui se réveillent et s'endorment par cycles de 3–4 h. Plus tard dans la vie, ces cycles se maintiennent sous la forme de « coup de barre » en milieu de matinée et d'après-midi. Ces cycles sont aussi présents la nuit et structurent les différentes phases du sommeil. Dans un sommeil normal, nous traversons une série de stades appelés 1, 2, 3 et 4 du sommeil non REM, puis le sommeil REM. Lors de ce processus, nous sombrons de plus en plus profondément dans le sommeil et remontons brièvement à la surface avant de replonger à nouveau, et ce plusieurs fois au cours de la nuit.

Dans certains cas d'insomnie, une fois au lit, nous nous sentons soudainement bien éveillé. Ce n'est pas une illusion mais une perception correcte du moment du cycle dans lequel on se trouve. En effet, certaines personnes craignant des difficultés pour s'endormir attendent d'être épuisées pour aller se coucher, pensant améliorer leurs chances de s'endormir rapidement. Mais ce qui peut se passer alors, c'est qu'elles entament à ce moment-là une remontée dans leur cycle activité-repos et se retrouvent à nouveau pleines d'énergie. Ce qu'il y a lieu de faire dans de telles circonstances, c'est de ressortir de son lit avant d'être trop agité pour s'endormir, quitter la pièce, boire un verre de lait chaud, lire le journal ou écouter une musique apaisante et attendre jusqu'à ce que l'on sente à nouveau les premiers signes d'une courbe descendante vers le sommeil, mais sans aller jusqu'à l'épuisement.

Des horaires de sommeil régulier facilitent l'emploi de cette méthode parce que les cycles activité-repos se mettent en concordance avec les indices environnementaux qui marquent les heures du coucher ou du lever. Cette adaptation à l'environnement prend quelques jours ou parfois jusqu'à 1 ou 2 semaines en fonction de l'écart avec les habitudes précédentes. C'est ce mécanisme qui permet de supporter le décalage horaire. Notre rythme du sommeil est lié à des processus physiologiques tels que le rythme de la régulation de la température corporelle. Normalement, lorsque nous nous endormons, notre horloge biologique programme une baisse de la température (qui facilite cet endormissement), laquelle réaugmente tôt le matin. Une série de fonctions physiologiques associées se modifient en préparation de la journée du lendemain et ces modifications contribuent à nous réveiller. Quand ce mouvement physiologique vers le réveil est entamé, il est de plus en plus difficile de s'endormir. C'est de là que viennent les difficultés qu'éprouvent les travailleurs à horaires décalés lorsqu'ils essayent de dormir durant la journée.

Tout ceci nous amène à conclure qu'il est possible, en pratique, d'apprendre à percevoir ces indices corporels avec précision. Une des complications du traitement de l'insomnie quand il est associé à la prise de médicaments ou d'alcool est que ces substances masquent les indices corporels que nous ferions mieux d'apprendre à détecter. Ceci étant dit, à certaines occasions, notre rythme de vie sort des rails de nos cycles activité-repos de base et dans ces moments-là, les effets d'alerte de nos cycles d'activité et de repos peuvent être utilement outrepassés par la consommation d'alcool et d'hypnotiques. Nous ne devrions recourir à ces expédients que pour une courte période de temps jusqu'à ce que notre cycle se réaligne sur de nouvelles habitudes.

LES PROCÉDURES DE CONTRÔLE PAR LE STIMULUS

Cette approche est issue des théories sur l'apprentissage qui prédisent que le comportement est déterminé ou à tout le moins orienté par des stimuli. De ce fait, le traitement doit viser à créer des associations entre certains comportements et le sommeil et, en revanche, réduire ceux qui sont habituellement associés à la période d'éveil. Les conseils prodigués seront par exemple d'éviter de travailler dans la chambre, de ne pas y regarder la télévision ou de ne pas lire dans son lit. En théorie, il ne faudrait rien faire dans sa chambre à part y dormir (les relations sexuelles devraient dès lors être proscrites en théorie mais cela ne semble pas être pris en considération dans cette méthode). Cette approche peut s'avérer utile bien qu'il y ait de bonnes raisons de penser que les théories de l'apprentissage n'ont pas grand-chose à voir avec des comportements instinctifs tels que le sommeil ou la sexualité. Une autre explication de l'efficacité de cette approche pourrait simplement être qu'elle donne à certaines personnes une impression de contrôle qui diminue leur anxiété et facilite le sommeil.

LES RITUELS

Un certain nombre de techniques citées plus haut s'appuient sur l'élaboration et le maintien de rituels. Ceux-ci sont sans doute les garants les plus simples et les plus efficaces d'un bon sommeil. Certaines personnes qui ont l'habitude de boire un café serré juste avant de se coucher sans que cela ait une incidence sur leur sommeil auront au contraire plus de problèmes pour s'endormir si on leur retire ce rituel du coucher. Le principe est le même pour la plupart des gens qui prennent un hypnotique avant de se coucher. Il est tout à fait évident que la substance a cessé d'agir physiologiquement mais qu'elle participe à l'endormissement parce qu'elle est intégrée dans une routine. Notons aussi que le même produit est souvent utilisé durant la journée pour calmer l'anxiété sans produire d'effet sédatif dans ces circonstances.

L'INJONCTION PARADOXALE

Ceci peut se faire, par exemple, en donnant l'instruction à une personne de rester éveillée le plus longtemps possible. Cette méthode peut être efficace chez les

personnes qui ont une anxiété de la performance liée au sommeil. Elle souligne un paradoxe inhérent au sommeil qui est cette impression que nous avons souvent d'être capables de le maîtriser alors qu'en réalité, nous avons peu de contrôle sur le fait de nous endormir ou de rester éveillé. Ceci entraîne d'autres paradoxes. Par exemple, donner le conseil de ne pas ruminer ses inquiétudes une fois au lit est inefficace puisque cela va conduire la personne à se préoccuper de ne pas s'inquiéter. C'est une situation comparable au principe de l'éléphant rose dans lequel proposer à quelqu'un de ne surtout pas penser à des éléphants roses va l'inciter immédiatement à y penser, et même à ne plus penser qu'à ça.

LA PLANIFICATION

Cette technique propose de passer un peu de temps dans la soirée à faire le bilan de la journée et le point sur les problèmes en suspens en les notant de façon à les classer ou à éliminer ceux qui sont traités. Cette méthode est efficace pour les personnes qui ont du mal à s'endormir. Elle est utilisée dans différentes cultures. Les Indiens guatémaltèques, par exemple, utilisent à cette fin des poupées appelées « mangeurs de chagrin ». Chaque inquiétude est confiée à l'une d'entre elles. Le philosophe Emmanuel Kant déclarait se servir d'un stratagème très similaire pour s'endormir.

L'UTILISATION DE MANTRA ET D'EXERCICES DE RESPIRATIONS ISSUS DU YOGA

Dans la plupart des méditations transcendantales, les exercices de méditation comportent la création de mantra personnel. Celui-ci peut être un mot ou un ensemble de mots qui sont psalmodiés ou répétés mentalement. Tout ceci s'accompagne de techniques de respiration. Les théories actuelles semblent confirmer que de telles approches favorisent l'induction du sommeil [6]. Ceci pourrait être une réplique des méthodes de grand-mère qui consistaient à compter les moutons pour bloquer l'intrusion dans la conscience de pensées inquiétantes. Ce type de procédé est particulièrement approprié pour les personnes qui se réveillent durant la nuit et n'arrivent pas à se rendormir. De la même façon que les exercices de relaxation, la méditation transcendantale et les techniques de yoga sont relativement faciles à exécuter, mais leur maîtrise exige des semaines voire des mois de pratique régulière. Elles n'apportent pas de solution rapide à l'insomnie.

CHAPITRE

15

Les hypnotiques

- **Introduction** 183
- **Les hypnotiques classiques** 184
  - Les hypnotiques de type benzodiazépine 185
  - Le zopiclone 185
  - Le zolpidem 185
  - Le zaléplon 185
- **Les effets indésirables des médicaments hypnotiques** 185
  - La tolérance 185
  - L'insomnie rebond 186
  - L'insomnie de fin de nuit 186
  - Les effets résiduels du lendemain ou « gueule de bois » 186
  - La sédation inappropriée 186
  - Autres 186
- **La dépendance** 187

INTRODUCTION

La place des hypnotiques, au vu de ce qui a été décrit dans les deux chapitres précédents, est à peu près la même que celle qui a été occupée par l'alcool durant des siècles. La plupart d'entre nous, de temps à autre, quand nous sommes anxieux ou quand notre esprit rumine, avons recours à l'alcool pour nous assommer quelque peu. Ce système fonctionne lorsqu'il est utilisé de façon épisodique. Il y a évidement des inconvénients à une consommation régulière d'alcool. L'un d'entre eux est qu'elle produit une insomnie rebond : l'alcool vous endort d'un coup mais vous réveille quelques heures plus tard, quand son effet se dissipe. Un autre problème est le réveil provoqué par le besoin d'uriner ou par la déshydratation qu'il induit.

Les hypnotiques ont en commun les mêmes effets, les mêmes bénéfices et les mêmes effets indésirables. Utilisés à bon escient, ils sont fort appréciables. Si on les prend au tout début du problème, ils peuvent mettre un terme au développement d'une insomnie chronique anxieuse. Mais pris de façon trop régulière ou chroniquement, ils génèrent leurs propres problèmes.

Ces produits devraient être réservés aux troubles du sommeil transitoires tels que le décalage horaire, les perturbations induites par les problèmes physiques ou les troubles anxieux passagers, plutôt qu'aux cas d'insomnie. Le trouble transitoire peut être soulagé jusqu'à un retour à la normale. Si des problèmes physiques compromettent le sommeil de façon chronique, les hypnotiques peuvent être utilisés de façon chronique sans provoquer de dépendance ou d'autres effets délétères.

Les troubles aigus ou chroniques du sommeil doivent être pris au sérieux parce que la fatigue qui en résulte peut avoir des conséquences désastreuses. La fatigue liée à l'insomnie et les effets résiduels des hypnotiques à trop longue durée d'action peuvent poser des problèmes lors de la conduite d'un véhicule. De nombreux accidents de la route ou de travail sont causés par cela. Dans la pratique, la gestion des troubles du sommeil est trop souvent banalisée.

Les hypnotiques les plus fréquemment utilisés sont issus du groupe des benzodiazépines ou de médicaments dérivés (voir le tableau 15.1) qui agissent sur différents sites des récepteurs de l'acide γ-aminobutyrique (GABA). Ils se fixent généralement sur les récepteurs à benzodiazépines des récepteurs GABA et modulent l'action de ce neurotransmetteur. Pour le moment, on distingue dans cette famille les récepteurs à benzodiazépines BZ_1, BZ_2 et BZ_3. Les récepteurs BZ_1 seraient responsables prioritairement des effets sédatifs, les BZ_2 de l'effet myorelaxant et les BZ_3 des effets anxiolytiques. Les anciennes benzodiazépines se lient aux trois types de récepteur et sont dès lors sédatives, anxiolytiques, myorelaxantes et anticonvulsivantes. Les nouveaux produits seraient plus spécifiques des récepteurs BZ_1 et donc avant tout hypnotiques, mais ce genre d'affirmation relève sans doute à nouveau de la biomythologie issue du marketing.

LES HYPNOTIQUES CLASSIQUES

Toutes les benzodiazépines reprises dans le chapitre 10, telles que le diazépam, peuvent être utilisées comme hypnotiques. Il en est de même pour les substances reprises dans le tableau 15.1.

Tableau 15.1 Les hypnotiques classiques

DCI	NOM DE SPÉCIALITÉ		
	FRANCE	BELGIQUE/SUISSE	CANADA/ÉTATS-UNIS
Nitrazépam	Mogadon®	Mogadon®/–	Mogadon®/–
Flurazépam	Dalmene®	Staurodorm®/Dalmadorm®	Dalmane®/Dalmane®
Témazépam	Normison®	–/Normison®	Restoril®/Restoril®
Loprazolam	Havlane®	Dormonoct®/–	–/–
Lormétazépam	Noctamide®	Loramet®, Loranka®, Metatop®, Noctacalm®, Noctamid®, Octonox®, Sedaben®, Stilaze®/Loramet®, Noctamid®	–/–
Triazolam	Halcion®	Halcion®/Halcion®	Triazolam®/Halcion®
Zaléplone	Sonata®, Zerene®	Sonata®/Sonata®	–/Sonata®
Zolpidem	Stilnox®	Stilnoct®/Stilnox®, Dorlotil®, Zoldorm®	–/Ambien®, Tovalt®
Zopiclone	Imovane®	Imovane®/Imovane®	Imovane®, Rhovane®/–
Eszopiclone	–	–/–	–/Lunesta®

DCI : dénomination commune internationale.

Les hypnotiques de type benzodiazépine

Les hypnotiques et les anxiolytiques de type benzodiazépine sont très semblables. Si les uns sont appelés « hypnotiques » et les autres « anxiolytiques », c'est uniquement pour des questions de stratégie marketing. Un composé aura un potentiel hypnotique d'autant plus important qu'il pénètre rapidement dans le cerveau. C'est ce qui a permis le succès du témazépam en gel, qui a déjà été retiré du marché. Le même composé sous forme de comprimé n'aurait pas la même efficacité.

Le zopiclone

La publicité pour cette cyclopyrrolone la présentait comme un hypnotique non benzodiazépine, procurant un sommeil plus naturel, dénué d'effets résiduels le lendemain et ne produisant pas de dépendance. Le zopiclone se lie néanmoins aux récepteurs BZ_1 et peut tout comme les benzodiazépines produire des effets résiduels et de la dépendance. Aucun hypnotique n'induit un sommeil naturel.

Il a une courte demi-vie, tout comme le zolpidem et le zaléplon. De ce fait, il peut être prescrit chez les personnes âgées qui ont une élimination urinaire plus lente sans craindre une accumulation dans le sang. Parmi les effets indésirables liés à la prise de zopiclone, on note un goût métallique dans la bouche, du reflux gastro-œsophagien, un sommeil entrecoupé, une insomnie de fin de nuit ou un sommeil plus léger à l'arrêt de la médication.

Le zolpidem

Cette imidazopyridine se fixe également préférentiellement sur les récepteurs BZ_1. Le zolpidem n'induit pas un sommeil plus naturel, moins de dépendance et d'insomnie rebond que les benzodiazépines. Les effets indésirables répertoriés sont une somnolence durant la journée, de la fatigue, de la dépression, une insomnie de fin de nuit, des chutes et de l'amnésie.

Le zaléplon

Voici encore une post-benzodiazépine qui agit sur les récepteurs BZ_1. Comme le zopiclone et le zolpidem, il a une demi-vie courte. Ces médicaments ont été mis au point pour éviter les effets résiduels du lendemain, mais ils sont plus souvent responsables d'amnésie et de dissociation que les agents à plus longue durée d'action et peuvent paradoxalement poser des problèmes même après avoir été totalement excrétés.

LES EFFETS INDÉSIRABLES DES MÉDICAMENTS HYPNOTIQUES

Les effets indésirables des hypnotiques ressemblent à ceux induits par les benzodiazépines tels qu'ils sont décrits dans le chapitre 10. Les effets suivants peuvent venir s'y ajouter.

La tolérance

Au bout de 2 à 4 semaines d'utilisation d'un hypnotique en continu, une tolérance va probablement se développer. Ce qui veut dire qu'il sera moins sédatif. Néanmoins, poursuivre la médication au-delà de 2 à 4 semaines peut se justifier pour deux raisons. La première est que si le produit est moins sédatif, son effet anxiolytique peut se maintenir. La seconde, comme nous l'avons vu au chapitre précédent, est qu'il subsiste un effet psychologique lié à l'habitude

de prendre quelque chose pour dormir qui peut en soi aider à induire le sommeil même si l'effet physiologique du produit a disparu.

L'insomnie rebond

Cet effet est lié au développement d'une tolérance. Quand l'habitude est prise de dormir avec l'aide d'un hypnotique, son arrêt rend le sommeil difficile jusqu'à ce que de nouvelles habitudes se mettent en place. L'insomnie rebond peut apparaître dans les 2 semaines lorsque le médicament est pris quotidiennement. La personne concernée peut se retrouver plusieurs nuits d'affilée incapable de dormir, ce qui pourrait la convaincre qu'en fait elle a réellement besoin de ce médicament. Une insomnie rebond peut se produire avec des produits à courte durée d'action lorsque leur effet s'interrompt.

L'insomnie de fin de nuit

Comme avec l'alcool, les hypnotiques modernes peuvent induire un réveil une fois que leur effet s'est dissipé. Ceci arrive d'autant plus souvent avec des composés à courte durée d'action tels que le témazépam, le lormetazépam, le zolpidem et le zopiclone.

Les effets résiduels du lendemain ou « gueule de bois »

Les hypnotiques à courte durée d'action ont été synthétisés pour éviter ces effets résiduels du lendemain qui étaient fréquents avec les anciennes benzodiazépines, telles que le nitrazépam et le flurazépam.

C'est un état de confusion, avec un fonctionnement cognitif ralenti et une diminution des réflexes, qui est présent le matin et peut perdurer dans la matinée ou la journée. Ce problème s'atténue au fur et à mesure qu'une tolérance se développe. Dans les essais cliniques randomisés, les composés à courte durée d'action ne semblent pas entraîner ce type de conséquences. Néanmoins, en pratique clinique, ces troubles résiduels apparaîtront compte tenu du fait que les gens reprennent souvent un hypnotique de courte durée d'action en cours de nuit parce qu'ils ont une insomnie rebond vers 3–4 heures du matin.

La dose d'hypnotique est souvent augmentée chez les personnes âgées pour améliorer leur sommeil. L'accumulation de ces médicaments à courte durée d'action va, du fait d'une moins bonne élimination, produire un effet similaire à ceux des anciens composés avec une action plus longue et constituer un danger pour ces patients fragiles. La dose d'hypnotique prescrite chez les personnes âgées devra toujours être plus réduite. S'il ne donne pas le résultat escompté, une autre stratégie que celle qui consiste à augmenter la dose devra être envisagée pour améliorer le sommeil.

La sédation inappropriée

Les risques de la prise d'hypnotiques pour la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines dangereuses sont indiqués sur l'emballage. En pratique, si la personne ne ressent pas d'effet particulier, elle va néanmoins conduire et effectuer son travail. Il est difficile d'estimer quels seraient les effets sur l'économie si toutes les personnes sous médication respectaient à la lettre cette consigne de prudence. Certaines personnes ont des réflexes plus altérés que ce qu'elles imaginent. Un nombre important d'accidents de la route ou sur le lieu de travail en résultent. Ces répercussions sont néanmoins moindres que celles imputables à la consommation d'alcool.

Autres

Tous les effets indésirables des benzodiazépines repris au chapitre 10 se retrouvent avec les hypnotiques.

L'amnésie pose moins de problèmes, puisque la personne est endormie. Elle peut néanmoins être constatée si le médicament est pris durant la journée.

Une administration de quantités importantes de témazépam par voie intraveineuse ou per os provoque une amnésie profonde.

La dissociation peut causer un autre type de problèmes quand ces composés sont utilisés comme hypnotiques, puisque l'hyperactivité confuse qui en résulte peut contrarier le sommeil. Cette dissociation apparaît plus fréquemment chez les personnes âgées mais, tout comme avec les antidépresseurs et les neuroleptiques, toute une série de troubles, de la confusion au délire, peuvent se produire chez tout un chacun.

LA DÉPENDANCE

L'utilisation des benzodiazépines comme hypnotiques pose, nous l'avons vu, la question de la dépendance. Cependant, les risques de dépendance liés aux nouveaux hypnotiques sont d'un autre genre et ne sont pas uniquement imputables aux médicaments eux-mêmes, mais au procédé de commercialisation qui a opéré une distinction entre les anxiolytiques et les hypnotiques. En effet, quand les benzodiazépines étaient utilisées de façon généralisée comme anxiolytiques, il était fréquent de voir des patients qui prenaient une benzodiazépine, comme le diazépam ou le lorazépam, pour soulager leur anxiété la journée, et une autre benzodiazépine le soir pour dormir. Une telle combinaison était responsable de l'apparition plus rapide d'une tolérance et avait plus de chances d'induire une dépendance. On observait régulièrement chez ces patients une confusion générale et d'importants signes physiques qui nécessitaient une adaptation du traitement. Dans une telle situation, il fallait alors que l'on tente de comprendre les causes de l'insomnie et de l'anxiété pour y apporter d'autres remèdes. Durant les dernières décennies, la prescription de benzodiazépines dans cette indication a chuté de façon notable. On connaît moins bien les aspects et l'étendue de la dépendance induite par les hypnotiques introduits plus récemment. La dépendance causée par ces médicaments est moins apparente, mais cela ne veut pas dire que son incidence soit réellement plus faible. Au contraire, on suppose maintenant que les nouveaux composés produisent tout autant de dépendance que les composés plus anciens.

Quand des personnes ont pris des hypnotiques pendant des années, il n'y a pas de raison de les pousser à les arrêter. Pour un nombre important d'entre elles, l'usage chronique de ces produits, quand il n'y a pas d'utilisation concomitante de benzodiazépines durant la journée, n'induira pas de dépendance problématique. Quand ils sont pris uniquement la nuit plutôt que sur une période de 24 h, ces produits ont moins de chance de modifier l'entièreté du système. À une dose correcte, les risques ne sont pas plus importants qu'avec un chocolat chaud ou une petite dose d'alcool. Les risques de dépendance, de somnolence diurne, de confusion, d'amnésie et parfois même d'ataxie augmentent si les doses prescrites sont excessives.

Malgré la sécurité relative de l'utilisation de ces composés, le climat actuel est tel que les règles de bonnes pratiques pour l'utilisation des hypnotiques suggèrent de limiter leur utilisation à 10 comprimés par mois au maximum [7]. La plupart des utilisateurs sont soumis à une forte pression visant à leur faire interrompre leur consommation chronique de ces produits. Quand l'arrêt de la médication est indiqué ou souhaité, un sevrage dégressif, comme pour les benzodiazépines (voir le chapitre 10), est indiqué. Le sevrage devra être accompagné de recommandations concernant une bonne hygiène du sommeil. La personne doit aussi réapprendre ce qu'est un sommeil normal après des mois ou des années d'un sommeil artificiel.

CHAPITRE

16

Les sédatifs

- Introduction 188
- La mélatonine et les composés analogues 188
- Le chloral et ses dérivés 189
- Les barbituriques et les composés apparentés 190
- Le chlorméthiazole ou clométhiazole 191
- Les antidépresseurs et les antipsychotiques sédatifs 192
- Les antihistaminiques 192

INTRODUCTION

Avant l'arrivée des benzodiazépines, l'anxiété et les problèmes de sommeil étaient traités par des sédatifs. Les benzodiazépines ont amené avec elles la découverte du concept d'anxiolyse et sa distinction par rapport à la sédation, ainsi que la différenciation des effets sédatifs et hypnotiques. Les hypnotiques étaient supposés induire un sommeil plus authentique que les anciens sédatifs. Les inquiétudes qui ont émergé au sujet de la surprescription des benzodiazépines dans les années 1980 ont amené certains prescripteurs à chercher des produits d'une autre classe. Certains prescripteurs sont retournés vers d'anciens sédatifs tels que les barbituriques ou le chloral et ses dérivés, alors que d'autres ont utilisé des antidépresseurs ou des antipsychotiques avec un profil sédatif. Plus récemment, l'usage de mélatonine ou des composés analogues s'est répandu. Toutes ces options posent différents types de problèmes.

LA MÉLATONINE ET LES COMPOSÉS ANALOGUES

Depuis plusieurs décennies, nous savons que le rythme circadien dans le cerveau est régulé par une hormone appelée « mélatonine » [2]. Ce produit naturel a été utilisé pour résoudre les problèmes dus au décalage horaire mais sans beaucoup de certitude quant à son efficacité dans ce cadre. Il s'est néanmoins montré utile tout simplement parce qu'il a un effet sédatif. Dans de nombreux pays, la mélatonine a connu un effet de mode et s'est vendue abondamment sans ordonnance. Aux doses habituelles, elle n'a pas d'action de modulation du rythme circadien, mais l'argument de vente était qu'elle induisait un sommeil plus naturel que les autres hypnotiques. Les doses prescrites sont nettement plus élevées que celles qui sont produites physiologiquement.

Cette tendance s'est aussi répandue en psychiatrie infantile. Du point de vue des firmes, la mélatonine a posé un problème. Puisque c'est un produit naturel, elle ne pouvait pas être brevetée et n'importe qui pouvait en produire. Certaines firmes ont alors développé des produits dérivés susceptibles d'être brevetés tels que le rameltéon, qui est vendu comme hypnotique, et l'agomélatonine, commercialisée comme antidépresseur (tableau 16.1).

Les effets indésirables de ces substances restent pour le moment incertains, si ce n'est ceux qui proviennent de leur effet sédatif et la prise de poids en ce qui concerne l'agomélatonine.

Tableau 16.1 Les composés de type mélatonine

DCI	NOM DE SPÉCIALITÉ		
	FRANCE	BELGIQUE/SUISSE	CANADA/ÉTATS-UNIS
Mélatonine	Circadin®	Circadin®/–	–/–
Ramelteon	–	–/–	–/Rozerem®
Agomélatine	Valdoxan®	Valdoxan®/Valdoxan®	Valdoxan®/Valdoxan®

DCI : dénomination commune internationale.

LE CHLORAL ET SES DÉRIVÉS

Les composés de type chloral (voir le tableau 16.2) ont été produits pour la première fois en 1869 [8]. Leurs effets sédatifs ont été rapidement reconnus. Certains facteurs limitaient leur utilisation. L'un d'eux était la difficulté de les produire sous une autre forme qu'un liquide ayant un très mauvais goût. La découverte des barbituriques, quelques années plus tard, autour de 1900, a conduit à leur déclin.

Les dérivés du chloral sont actuellement disponibles à la fois sous forme de comprimés et de liquide. Ils sont appréciés par certains prescripteurs parce qu'ils ne procurent pas de sentiment de bien-être comme les benzodiazépines, ce qui limite le risque d'abus. Pour cette raison, ils sont, dans certains hôpitaux, considérés comme un sédatif de premier choix pour les patients toxicomanes.

Les dérivés du chloral induisent néanmoins une dépendance, de l'irritation gastrique, du reflux et des éruptions cutanées. Ils sont dangereux à doses toxiques. Leur utilisation devrait être contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale, de troubles cardiaques ou de problèmes gastriques. Leur très faible coût est aussi un argument qui plaide en leur faveur. Mais les problèmes de reflux ou de gastrite qui surviennent suite à la prise de chloral sont traités par des médicaments qui, eux, coûtent très cher et ont d'autres effets indésirables.

La tendance qui consiste à prescrire n'importe quel hypnotique en lieu et place de benzodiazépines par crainte de susciter une dépendance ne doit pas nous faire oublier que celles-ci ont été développées parce qu'elle étaient beaucoup moins dangereuses que les composés plus anciens.

En définitive, ces médicaments ne permettent donc pas de réelles économies et n'apportent pas de bénéfices supplémentaires aux patients.

Tableau 16.2 Le chloral et ses dérivés

DCI	NOM DE SPÉCIALITÉ		
	FRANCE	BELGIQUE/SUISSE	CANADA/ÉTATS-UNIS
Chloral hydrate		–/Chloraldurat®, Nervifène®	Chloral® hydrate/–
Chloral bétaïne	–	–/–	–/–
Triclofos sodium	–	–	–/Triclos®

DCI : dénomination commune internationale.

LES BARBITURIQUES ET LES COMPOSÉS APPARENTÉS

Les premiers composés barbituriques ont été produits en 1860, mais la découverte de leurs propriétés sédatives date de 1900. Ce fut le premier groupe de médicaments psychiatriques commercialisé à grand renfort de publicité. Depuis, un grand nombre de composés barbituriques ont été développés. Ils sont largement utilisés en anesthésie ou pour le contrôle de l'épilepsie, avec nettement moins de complications que ne le laisse supposer l'inquiétante réputation qu'ont ces médicaments en psychiatrie. Jusqu'au milieu des années 1960, les barbituriques et les composés apparentés tels que le glutéthimide étaient classiquement prescrits comme hypnotiques (voir le tableau 16.3). Des préoccupations concernant la dépendance potentielle qu'ils induisent, leur dangerosité en cas d'intoxication et leurs nombreuses interactions médicamenteuses ont contribué à leur abandon dès l'apparition sur le marché des benzodiazépines. Les barbituriques et les benzodiazépines agissent tous deux sur le même système de récepteurs GABA.

On y a parfois encore recours pour leur action sédative dans des états d'agitation aiguë. Ils se combinent bien avec les antipsychotiques pour un traitement à court

LES EFFETS INDÉSIRABLES DES BARBITURIQUES

Il y a une grande différence entre leur utilisation pour la gestion de l'agitation aiguë et l'utilisation chronique comme hypnotique. Les barbituriques sont des inducteurs des enzymes hépatiques et dès lors, en usage chronique, ils activent le métabolisme des autres médicaments. En conséquence, ils sont responsables d'une chute du niveau plasmatique des médicaments qui pourraient leur être associés tels que les contraceptifs, les antibiotiques, les antidépresseurs, les hormones stéroïdiennes, les antiasthmatiques et les antiarythmiques. Une intoxication aux barbituriques peut être mortelle, ce qui n'est pas le cas pour les benzodiazépines.

Même les composés à courte durée d'action (repris dans le tableau 16.3) sont susceptibles d'induire des effets de somnolence résiduelle le lendemain.

Ces médicaments provoquent, dans de rares circonstances, des réactions dissociatives, une démarche instable, des troubles de la vision, de la diplopie ou des éruptions cutanées.

terme, parce qu'ils permettent de diminuer les doses réciproques de ces deux produits. Ils sont aussi employés pour leurs propriétés abréactives. Leur usage dans les troubles du sommeil a été abandonné.

Tableau 16.3 Les barbiturates et les produits apparentés

DCI	NOM DE SPÉCIALITÉ		
	FRANCE	BELGIQUE/SUISSE	CANADA/ÉTATS-UNIS
Amylobarbitone		–/–	–
Butobarbitone	Hypnasmine®	–/–	–
Quinalbarbitone sodium	–	–/–	–
Quinalbarbitone	–	–/–	–
Glutéthimide	–	–/–	–/Doriden®

DCI : dénomination commune internationale.

LE CHLORMÉTHIAZOLE OU CLOMÉTHIAZOLE

Le chlorméthiazole dérange de nombreux psychopharmacologues parce qu'il défie les classifications conventionnelles. C'est un des hypnotiques dont l'usage fut le plus répandu. Il a notamment été utilisé pour gérer le sevrage alcoolique. Certains l'apprécient, tandis que d'autres s'en méfient. Ceux qui le prescrivent sont contents de son efficacité et de l'absence d'effets résiduels liée à sa courte durée d'action. Raison pour laquelle il est souvent administré aux personnes âgées. Certains prescripteurs s'en détournent parce qu'il est potentiellement responsable d'abus et comporte un risque élevé de dépendance. Ce médicament produit en effet chez une grande proportion de ceux qui le prennent un effet plus agréable que les benzodiazépines, ce qui en fait une drogue de rue recherchée. Les firmes ne s'y intéressent plus puisqu'il n'est plus protégé par un brevet et est donc bon marché (tableau 16.4). En termes d'effets indésirables, il produit de la congestion ou une irritation nasales et du reflux gastro-œsophagien.

Tableau 16.4 Le chlorméthiazole

DCI	NOM DE SPÉCIALITÉ		
	FRANCE	BELGIQUE/SUISSE	CANADA/ÉTATS-UNIS
Chlorméthiazole	–	–/Distraneurin®	–/–

DCI : dénomination commune internationale.

LES ANTIDÉPRESSEURS ET LES ANTIPSYCHOTIQUES SÉDATIFS

En raison des inquiétudes suscitées par les benzodiazépines et les barbituriques, de nombreux cliniciens se sont tournés vers les antidépresseurs sédatifs (trimipramine, trazodone et mirtazapine) ou les antipsychotiques sédatifs (chlorpromazine, lévomépromazine ou quétiapine). Bien qu'une telle médication bien gérée puisse donner de bons résultats, il est préférable de prescrire des hypnotiques classiques.

Les antidépresseurs sédatifs et en particulier les plus anciens peuvent être mortels en cas d'intoxication et produisent un certain nombre d'effets secondaires (voir le chapitre 5). Les antipsychotiques sédatifs ne sont efficaces que chez certaines personnes et ont aussi des effets indésirables dont certains peuvent être très inquiétants (dystonies et dyskinésies tardives, par exemple).

Il y a, en revanche, une certaine logique à prescrire ce type de produit. Ils ont en commun le fait d'être des antagonistes S_2. Le système sérotoninergique est impliqué dans la production du sommeil lent et les médicaments qui agissent sur les récepteurs S_2 peuvent en augmenter la durée. Dans certains cas, cet effet peut se produire sans sédation évidente alors que dans d'autres, en raison d'autres types d'action de ces médicaments, celle-ci sera très prononcée. Ces médicaments ont donc une certaine place dans la gestion des troubles du sommeil chroniques et sévères, mais pas dans les troubles transitoires. Dans les cas où l'on observe à l'électroencéphalographie un net déficit des phases 4 et 3 du sommeil, la prescription de tels composés peut être tout à fait appropriée.

LES ANTIHISTAMINIQUES

Un certain nombre d'antihistaminiques, notamment la prométhazine et la triméprazine, ont aussi été utilisés comme sédatifs, surtout chez les enfants. Ils fonctionnent plutôt bien, même si leur usage ne doit pas être encouragé dans cette indication puisqu'ils ont des effets sédatifs résiduels qui altèrent parfois le comportement de l'enfant le lendemain. Ceci inclut des risques d'accident, de baisse de performances scolaires ainsi que d'autres inconvénients déjà décrits avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) [voir le chapitre 5].

Références

1. Espie C. The psychological treatment of insomnia. Chichester : John Wiley ; 1991.
2. Waterhouse J.M., Minors D.S., Waterhouse M.E. Your body clock : how to live with it, not against it. Oxford : Oxford University Press ; 1990.
3. Woloshin S., Schwartz L.M. Giving legs to restless legs : a case study of how the media helps make people sick. PLoS Medicine 3 : e170. DOI : 10.1371/jnal.pmed.0030170.
4. Coyle K., Watts F.N. The factorial structure of sleep dissatisfaction. Behav Res Ther 1991 ; 29 : 513–520.
5. Schneider-Helmert D. Why low-dose benzodiazepine-dependent insomniacs can't escape their sleeping pills. Acta Psychiatr Scand 1988 ; 78 : 706–711.
6. Levey A.B., Aldaz J.A., Watts F.N., et al. Articulatory suppression and the treatment of insomnia. Behav Res Ther 1991 ; 29 : 85–89.
7. Lader M., Healy D., Beaumont G., et al. The medical management of insomnia in general practice. Royal Society of Medicine Round Table Series n° 28. Londres : Royal Society of Medicine Publications ; 1992.
8. Healy D. The creation of psychopharmacology. Cambridge, MA : Harvard University Press ; 2002.

CHAPITRE

17

L'amélioration des performances cognitives dans les démences

Introduction 196
Les démences 197
Phase 1 197
Phase 2 197
Phase 3 198

INTRODUCTION

Les premières tentatives systématiques visant à améliorer les performances cognitives chez des sujets normaux de tous âges ou chez des personnes souffrant soit d'un accident vasculaire cérébral, soit d'un processus démentiel ont eu lieu dans les années 1990. En fait, les stimulants avaient déjà été utilisés dans ce but depuis des décennies. L'amélioration des performances cognitives vise principalement à améliorer la mémoire. Ces médicaments ont été dénommés « nootropes » pendant un temps, mais sont maintenant plus souvent appelés « psychostimulants », « médicaments de l'intelligence » ou « bonbons du cerveau » (« *smart drugs* »).

Le but initial dans ce domaine était de trouver des médicaments pour traiter ou améliorer les fonctions cognitives dans les démences. Plus récemment, le champ d'application de ces recherches s'est élargi pour inclure d'une part des substances qui pourraient limiter les conséquences d'un accident vasculaire cérébral ou être neuroprotectrices, et d'autre part des substances susceptibles de ralentir le déclin normal de la mémoire lié à l'âge. En aucun cas les produits capables d'améliorer les performances cognitives n'ont ou n'auront la propriété de traiter ou d'inverser des processus démentiels de quelque nature qu'ils soient.

À l'inverse, les produits qui arrêteraient un processus démentiel n'auront pas d'effet sur l'amélioration des performances cognitives. Il y a donc une ligne de démarcation bien nette au milieu de cette section avec d'un côté le « traitement » des démences et de l'autre l'amélioration des performances cognitives.

Pour des raisons en partie pharmacoéconomiques, la plupart des grandes firmes pharmaceutiques ont, ces dernières années, déplacé leur centre d'intérêt jusque-là fixé sur les antidépresseurs, les neuroleptiques et les anxiolytiques, vers le marché de la neuroprotection et de l'amélioration des performances cognitives [1]. Il convient

de garder à l'esprit, cependant, à l'instar de tous les médicaments présentés dans ce livre, que tout produit issu d'un tel programme de recherche devrait être observé avec la plus grande attention par tous ceux qui sont impliqués dans leur utilisation en pratique clinique. En effet, il n'existe pas une seule substance agissant sur le cerveau qui n'agirait que sur un seul groupe de comportements à la fois. Pour illustrer ce propos, rappelons que les antidépresseurs agissent sur l'anxiété mais aussi sur les fonctions sexuelles (voir la section 8). Il n'est d'ailleurs pas inconcevable qu'une nouvelle génération d'agents neuroprotecteurs puisse être utile également dans la gestion de la schizophrénie et dans celle de la démence. Les personnes les mieux placées pour mettre ce type d'éléments en évidence sont les personnes qui prennent ces produits et celles qui les soignent de près, comme les équipes infirmières par exemple.

LES DÉMENCES

Les difficultés que nous rencontrons pour trouver des médicaments efficaces dans les démences proviennent en partie du fait que nos hypothèses concernant ce qui est à la base de ce processus ont radicalement changé ces dernières années. Il était habituel auparavant d'opérer une distinction entre la démence d'Alzheimer, la démence sénile de type Alzheimer (DSTA) et la démence vasculaire causée par des infarctus multiples (*multi-infarct dementia* [MID]) qui dégradent peu à peu le tissu cérébral jusqu'à compromettre le fonctionnement cognitif global.

Phase 1

La démence vasculaire était au départ considérée comme la plus fréquente. Les premières tentatives de traitement se sont donc concentrées sur ce premier type. Les hypothèses initiales étaient que ces petits incidents ischémiques étaient causés par le durcissement des artères, appelé « artériosclérose » ou « athérosclérose » (bien que ces deux termes se réfèrent à des pathogénies différentes). Ces petits infarctus entraveraient l'irrigation sanguine du cerveau. Le traitement adéquat, dès lors, était de tenter de dilater les vaisseaux sanguins. Une série de vasodilatateurs des vaisseaux cérébraux ont été développés, tels que l'hydralazine ou l'hydergine. Ces médicaments ne sont plus utilisés actuellement dans cette indication. Cette hypothèse est tombée en disgrâce bien que, pour une raison incertaine, ces médicaments aient eu une certaine efficacité. Il semble maintenant que l'atteinte des petits vaisseaux de notre cerveau peut affecter n'importe qui avec l'âge. Ce phénomène serait responsable d'une certaine rigidité des postures et de la personnalité.

Phase 2

Les tentatives de traitement se concentrent actuellement sur la maladie d'Alzheimer. Pendant de nombreuses années, le terme « démence d'Alzheimer » ou « démence présénile » était réservé aux démences survenant avant l'âge de 65 ans. La démence touchant les personnes de plus de 65 ans était appelée « démence sénile ». Cette distinction en fonction de l'âge n'existe plus, et toutes ces catégories sont désormais englobées en une seule : la démence sénile de type Alzheimer (DSTA), qui est la forme la plus fréquente des démences.

En termes de traitement, l'attention s'est portée sur un possible dysfonctionnement des voies cholinergiques dans le cerveau pour des raisons à la fois historiques et cliniques. Historiquement, dans les années 1960, seuls quatre neurotransmetteurs avaient été mis en évidence : la noradrénaline, la sérotonine, la dopamine et l'acétylcholine (Ach). La noradrénaline était associée à la dépression et aux troubles de l'humeur. La dopamine fut impliquée dans la maladie de Parkinson puis rattachée à la schizophrénie avec le développement des antipsychotiques. La sérotonine semblait intervenir dans la dépression et l'anxiété. L'Ach semblait pouvoir être mise en cause dans le processus des démences.

De plus, les substances anticholinergiques pouvaient potentiellement provoquer de l'amnésie et de la confusion (voir le chapitre 3). Mais, à l'encontre de cet argument, les produits agissant sur le système GABA, tels que les benzodiazépines, causaient de troubles de la mémoire beaucoup plus flagrants sans avoir de lien avec la démence.

Phase 3

D'autres types de démence ont été décrits depuis. L'une d'elles est la démence sénile à corps de Lewy (DSCL) [2], qui est un mélange de démence corticale et sous-corticale. Les sujets atteints montrent plus d'anomalies motrices que dans la maladie d'Alzheimer et présentent des hallucinations visuelles ou de la confusion. Elle semble pouvoir être associée à la maladie de Parkinson. En effet, les corps de Lewy sont des accumulations de protéines incluses dans les neurones qui se retrouvent également dans la maladie de Parkinson. À la différence de la démence sénile de type Alzheimer, qui démarre insidieusement et progresse de façon lente mais constante, la DSCL débute brutalement et évolue par épisodes d'aggravation successifs. La première manifestation peut être une confusion épisodique ou présenter des épisodes délirants avec des retours à la normale. Les épisodes confusionnels et les comportements étranges sont parfois traités par des antipsychotiques. Ces médicaments sont pourtant dangereux dans ce cadre et aggravent considérablement le tableau clinique. Probablement en raison du lien avec la maladie de Parkinson, les patients atteints de DSCL souffrent plus fréquemment de syndromes extrapyramidaux même en dehors de toute prise de neuroleptiques. Ce trouble s'accompagne souvent de malaises et de chutes.

Une distinction a aussi été établie entre les démences corticales et sous-corticales. Le cortex cérébral est le lieu où se situent les fonctions cognitives telles que le langage, la lecture, la planification et l'exécution d'actions. Dans les démences corticales, la mémoire est souvent la fonction la plus visiblement touchée, mais les patients auront aussi des problèmes de planification, même pour effectuer des actions simples comme s'habiller, lire ou dessiner. La maladie d'Alzheimer et les démences vasculaires sont des démences corticales.

Les régions sous-corticales du cerveau sont communes aux humains et aux autres mammifères. Elles sont constituées des noyaux de la base. Quand elles sont touchées, on observe un ralentissement plutôt qu'une dégradation de l'activité mentale (voir plus bas). Les estimations actuelles concernant les proportions relatives des différents types de démences sont :

- les démence de type Alzheimer : 40 % ;
- les démences vasculaires : 20 % ;
- les démences séniles à corps de Lewy : 10 à 20 % ;

- les démences frontales : 5 à 10 %. Dans cette pathologie appelée la maladie de Pick, les lobes frontaux sont particulièrement affectés, ce qui donne comme présentation clinique de départ un comportement désinhibé, incohérent et étrange plutôt que des troubles de la mémoire ;
- les démences sous-corticales. Tous les désordres décrits ci-dessus sont des démences corticales, elles touchent le cortex cérébral. Les régions sous-corticales du cerveau peuvent être touchées par des accidents vasculaires ou d'autres pathologies telles que la maladie de Parkinson, la chorée de Huntington, la maladie de Wilson, les tumeurs, les infections et les traumatismes. Ces atteintes se présentent sous la forme d'un ralentissement profond des fonctions cognitives plutôt que par complète détérioration. Lors d'un entretien, la réponse à une question simple peut mettre tellement de temps à être formulée que l'examinateur peut en conclure que la personne est atteinte de sévères troubles de la mémoire et diagnostiquer une démence de type Alzheimer ou une autre démence corticale. Il est très important de pouvoir établir un diagnostic différentiel entre ce type de démence et les démences corticales, car les possibilités de traitement sont radicalement différentes.

CHAPITRE

18

L'amélioration des performances cognitives et la neuroprotection

- **Introduction** 200
- **Les cholinomimétiques de seconde génération** 202
  - Le donépézil 202
  - La rivastigmine 202
  - La galantamine 202
- **Les cholinomimétiques dans d'autres utilisations thérapeutiques** 203
- **La mémantine** 203
- **La gestion des démences vasculaires** 204
- **La gestion des démences sous-corticales** 205
- **La neuroprotection** 205
- **L'amélioration des performances cognitives et les politiques de diagnostic** 207
- **Les psychostimulants, les médicaments de l'intelligence ou les bonbons du cerveau (*« smart drugs »*)** 208

INTRODUCTION

À partir des années 1950, les revues psychiatriques se remplissent de publicités pour le traitement des démences par des stimulants tels que la dexamphétamine ou le méthylphénidate ou par des composés analogues, le pipradole ou le métrazole, qu'on a appelés « psychoanaleptiques » plutôt que « stimulants ».

Depuis les années 1960, le débat s'est centré sur des substances cholinomimétiques. Nous ne disposons d'aucune preuve que des altérations des voies cholinergiques seraient une des causes principales des démences de type Alzheimer. En effet, de nombreux autres neurotransmetteurs sont défaillants dans la maladie d'Alzheimer et dans les autres démences. Étant donné les interactions entre les divers systèmes de neurotransmetteurs, il est quasi impossible d'agir sur un neurotransmetteur sans en affecter d'autres. De plus, les substances cholinergiques n'ont jamais semblé spécifiquement utiles dans les démences.

Les recherches actuelles suggèrent que dans la plupart des démences corticales, ce sont les mécanismes de protection cellulaire qui sont perturbés. En temps normal, il existe une série de systèmes régulateurs au sein de la cellule qui ont pour fonction de neutraliser les toxines de toutes sortes et qui participent à la configuration globale du système nerveux [3]. Ceci implique le plus souvent l'intervention d'une protéine qui se fixe à une toxine. Le tout est ensuite reconnu comme un agent

nocif et éliminé par un système de dégradation de la cellule. Dans les démences, ce mécanisme semble être stimulé à un point tel que de grandes quantités de ces protéines protectrices sont produites jusqu'à l'empoisonnement de la cellule. La cause de cela reste inconnue. Le phénomène déclenchant pourrait être d'origine génétique, virale, toxique (tel que l'aluminium) ou encore une combinaison de ces différents facteurs. Une autre explication serait que cette accumulation ferait partie du processus normal du vieillissement, certaines personnes étant simplement programmées pour vieillir plus vite que d'autres. Les options thérapeutiques seraient alors de trouver des composés permettant soit de stopper, soit de compenser le processus.

Le fait que de faibles doses d'aspirine semblent réduire la fréquence des démences suggère la possibilité que des composés qui diminuent les réponses inflammatoires en général pourraient également s'avérer utiles.

Historiquement, cependant, le traitement des démences a toujours visé à stimuler le système cholinergique. Dans la pratique clinique, les premières tentatives pour y parvenir furent les suivantes :

- **La choline.** Il s'agit d'un précurseur d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine (Ach). L'hypothèse de départ était qu'en augmentant les apports de choline dans le corps, le cerveau synthétiserait plus d'Ach. Les premières études rapportèrent quelques succès mais qui ne furent pas confirmés par la suite. La choline est aussi présente dans la lécithine, un acide gras essentiel. Des suppléments de lécithine furent également testés dans les démences, mais ont donné peu de bénéfices.
- **Le piracétam, l'oxiracétam, l'aniracétam, le pramiracétam.** Dans les études sur l'animal, ces substances nootropes libèrent de l'Ach dans le cerveau. Elles semblent légèrement stimulantes chez les humains mais inefficaces en cas de démence. Certains ont affirmé qu'en les associant avec de la lécithine et des anticholinestérases, certains bénéfices pouvaient être obtenus.
- **Les inhibiteurs de la cholinestérase.** Ces substances bloquent la dégradation de l'Ach dans le corps. Le premier médicament de ce type a été la physostigmine, mais celle-ci a une demi-vie extrêmement courte et les doses qui améliorent les performances chez certaines personnes les détériorent chez d'autres. La tétrahydroaminoacridine (THA) [tacrine] est un inhibiteur de la cholinestérase à longue durée d'action qui a été mis sur le marché aux États-Unis pour le traitement de la démence. Ce type de composé pourrait s'avérer plus utile dans les démences séniles à corps de Lewy que dans les autres types de démence. Cet effet pourrait provenir de l'effet de la tacrine sur les canaux potassium. Si de tels bénéfices existent, ils sont à mettre en balance avec une toxicité hépatique importante.
- **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).** Les IEC les plus connus sont le captopril, l'enalapril et le lisinopril. Ils sont utilisés dans le traitement de l'hypertension et de la décompensation cardiaque. Ils sont également responsables de la libération d'Ach dans le cerveau. La publicité pour les IEC insiste lourdement sur le fait que ces médicaments, en plus de faire chuter la pression sanguine, apportent comme « un zeste de vie ». Ces composés auraient, en effet, des propriétés stimulantes et produiraient une légère amélioration des

performances. Dans les études chez les rats âgés, les IEC semblent ramener le niveau des performances pour certaines tâches à celui des jeunes rats. Des études suggèrent que ces médicaments pourraient bien être utiles dans certains cas de démences, mais ces résultats ne suffisent pas à garantir l'avenir de ces produits.

LES CHOLINOMIMÉTIQUES DE SECONDE GÉNÉRATION

Une seconde génération d'agents agissant sur le système cholinergique s'est avérée plus efficace, mais leur usage reste controversé. Les critiques affirment que les essais cliniques ne montrent que des effets positifs à peine perceptibles dans les démences, alors qu'ils sont abondamment prescrits sans discrimination. Les bénéfices très modestes que l'on peut en retirer, sachant que leur coût est très élevé, ne justifieraient pas le trou qu'ils creusent dans nos systèmes de sécurité sociale.

Ces faibles résultats lors des essais cliniques pourraient avoir deux explications. L'une est qu'en effet, ces médicaments ont une efficacité discutable. L'autre est qu'ils fonctionnent plutôt bien chez certaines personnes mais pas du tout chez d'autres. La somme des bons résultats est diluée dans ceux de l'ensemble du groupe, ce qui induit une sous-estimation des bénéfices obtenus chez certains patients. Certains cliniciens défendent cette seconde position. Si tel est le cas, il n'y a pas de raison d'inférer que les effets de stimulation cognitive produits par ces médicaments n'apparaîtraient que chez des patients avec un diagnostic de démence avéré. Les patients ayant des troubles cognitifs suite à un traumatisme crânien ou à toute autre pathologie devraient également pouvoir en bénéficier.

Le donépézil

Cet inhibiteur de la cholinestérase, à des doses de 5 à 10 mg, produirait des améliorations cognitives, maintiendrait les capacités fonctionnelles et retarderait l'apparition des symptômes comportementaux chez certains patients atteints de démence légère à modérée (il en serait de même pour la rivastigmine et la galantamine). L'argument principal de vente pour le donépézil est qu'il ne se prend qu'en une seule dose.

La rivastigmine

Cet inhibiteur de la cholinestérase est utilisé à des doses allant de 3 à 12 mg par jour. Il a un profil d'effets indésirables comparable et doit être utilisé avec les mêmes précautions que le donépézil.

La galantamine

La galantamine est également un inhibiteur de la cholinestérase prescrit à des doses allant de 16 à 32 mg par jour. Il a un profil d'effets indésirables comparables et doit être utilisé avec les mêmes précautions que le donépézil.

LES EFFETS INDÉSIRABLES DES INHIBITEURS DE LA CHOLINESTÉRASE

Les effets indésirables les plus fréquents sont la diarrhée, les crampes musculaires, la fatigue, les nausées et l'insomnie. Ces médicaments peuvent ralentir le rythme cardiaque. Les patients souffrant de pathologies cardiaques doivent dès lors être suivis de près. De la confusion et des troubles neuropsychiatriques peuvent apparaître. Pour le moment, on ne connaît pas encore toutes les interactions possibles entre ces médicaments et les nombreux autres qui sont régulièrement prescrits chez les personnes âgées.

En cas d'intoxication, les symptômes seront des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de la confusion, des convulsions et de la dépression cardiaque et respiratoire. Cette situation sera traitée avec de l'atropine.

Pour le moment, tout porte à croire que de nombreux autres effets de ces médicaments sont encore à découvrir, qui se traduiront par des effets indésirables pour les uns et par des effets utiles pour les autres (voir la section 8).

LES CHOLINOMIMÉTIQUES DANS D'AUTRES UTILISATIONS THÉRAPEUTIQUES

À côté des bénéfices potentiels dans les démences de type Alzheimer, ces médicaments ont aussi été testés par les cliniciens et par les patients dans une série d'autres pathologies. Il semble actuellement que ces médicaments peuvent améliorer les déficits cognitifs liés à la sclérose en plaque, à la maladie de Parkinson et à la chorée de Huntington. Cela pourrait aussi être le cas pour des troubles cognitifs a minima et des troubles de la mémoire associés à l'âge.

De même, ces médicaments ont donné certains résultats dans le traitement des atteintes cognitives chez les patients schizophrènes ou dépressifs, et sont utilisés pour diminuer les pertes de mémoire consécutives à l'électroconvulsivothérapie.

Une efficacité potentielle dans les dyskinésies tardives [4], dans le syndrome de Gilles de la Tourette et dans le trouble de l'attention avec hyperactivité (TDAH) a été rapportée. Des bénéfices possibles dans l'autisme et le syndrome d'Asperger pourraient être fort intéressants en clinique [5].

Gardons à l'esprit que les inhibiteurs de la cholinestérase ont été mis sur le marché pour l'amélioration de symptômes de la démence. Rappelons-nous que l'imipramine et la chlorpromazine furent utilisées dans d'autres indications avant que leurs effets respectifs sur la dépression et sur la schizophrénie ne soient mis en évidence. Dans le même ordre d'idées, on peut s'attendre à ce que ces inhibiteurs de la cholinestérase s'avèrent dans l'avenir plus utiles pour des troubles qui ne concernent en rien les fonctions cognitives, comme les troubles érectiles par exemple (voir la section 8).

LA MÉMANTINE

À la différence des autres médicaments utilisés dans la démence, la mémantine agit sur la neurotransmission du glutamate via les récepteurs N-méthyl-D aspartate (NMDA).

Le glutamate est le neurotransmetteur excitateur majeur du système nerveux central. Nous disposons aujourd'hui d'un grand nombre de données suggérant qu'il pourrait améliorer les performances de la mémoire. Cet effet de la mémantine et son action sur la neurotransmission du glutamate sont des découvertes accidentelles.

La mémantine a d'abord été développée dans les années 1970 comme substance hypoglycémiante ayant une utilité potentielle dans le traitement du diabète débutant chez l'adulte. Elle n'a pas fait ses preuves dans cette indication mais, en revanche, son utilisation s'est répandue en Allemagne en tant que tonique pour les personnes âgées (Akatinol®). Les cliniciens ont constaté avec le temps que l'effet de cette substance était encore plus net en cas de maladie neurodégénérative. Des essais cliniques pour la maladie d'Alzheimer furent alors entrepris.

La mémantine bloque les canaux de magnésium voltage-dépendants, ce qui a pour conséquence d'empêcher l'entrée de calcium dans la cellule. Une fois dans la cellule, le calcium doit être pompé vers l'extérieur par un processus qui requiert beaucoup d'énergie. Un taux de calcium trop élevé entraîne la mort de la cellule.

LES EFFETS INDÉSIRABLES DE LA MÉMANTINE

Actuellement, le profil d'effets indésirables de la mémantine reste mal connu. Comme le suggère son mode d'action, elle stoppe certains processus de dégradation qui sont en train de se produire. On pourrait donc s'attendre à un profil d'effets indésirables acceptable. Les premières utilisations en clinique font état d'une constipation, de vertiges et de confusion qui sont des effets aspécifiques. Il faudra attendre qu'elle soit prescrite sur une plus large échelle pour se faire une idée plus précise des ses inconvénients.

Les cholinomimétiques de seconde génération et la mémantine sont repris dans le tableau 18.1.

Tableau 18.1 Les cholinomimétiques de seconde génération et la mémantine

DCI	NOM DE SPÉCIALITÉ		
	FRANCE	BELGIQUE/SUISSE	CANADA/ÉTATS-UNIS
Donézépil	Aricept®	Aricept®/Aricept®	Aricept®/Aricept®
Rivastigmine	Exelon®	Exelon®/Exelon®	Exelon®/Exelon®
Galantamine	Reminyl®	Reminyl®/Reminyl®	Reminyl®/Razadyne®, Reminyl®
Mémantine	Ebixa®	Ebixa®/Axura-Ebixa®	Ebixa®/Namenda®, Ebixa®

DCI : dénomination commune internationale.

LA GESTION DES DÉMENCES VASCULAIRES

Actuellement, nous sommes capables de remédier jusqu'à un certain point aux dommages cérébraux causés par des accidents ischémiques. L'essentiel des dégradations

du tissu cérébral ne se produit pas au moment de l'infarctus cérébral mais dans les heures qui suivent, et jusqu'à 48 h plus tard. L'accident initial ne détruit qu'un petit groupe de nerfs, mais il entraîne la libération de glutamate qui va augmenter la perméabilité des cellules nerveuses adjacentes. Celles-ci vont laisser entrer massivement des ions de sodium et de chlore. Par un effet d'osmolarité, l'eau va alors également pénétrer dans les cellules, les faire gonfler puis éclater.

Ce processus ne se produira pas si la concentration de calcium dans le milieu ambiant est basse. De plus, l'absorption de sodium et de chlore fait entrer une quantité plus importante de calcium dans la cellule, ce qui va activer une série d'enzymes qui détruisent les protéines et les lipides dans la cellule. Si cette entrée de calcium peut être bloquée, les chances de survie de la cellule seront nettement plus grandes. Fondamentalement, le danger d'un accident ischémique est donc en grande partie lié à cette toxicité du calcium pour la cellule nerveuse.

Les efforts actuels se concentrent dès lors sur la prévention de cette entrée de calcium dans la cellule nerveuse juste après le début de l'infarctus cérébral. Une façon de faire est de bloquer un groupe de récepteurs appelés NMDA, sur lesquels agit le glutamate qui est impliqué dans ce mécanisme [6]. Pour ce faire, on utilise des produits utilisés en anesthésie tels que la kétamine, le dextrophane ou une variété de composés analogues des barbituriques. Une autre possibilité est de bloquer les canaux calcium voltage-dépendants avec des produits spécifiques tels que le vérapamil, la nifédipine ou le diltiazem.

LA GESTION DES DÉMENCES SOUS-CORTICALES

Les démences sous-corticales sont potentiellement curables. Si la nature précise du trouble peut être diagnostiquée, la pathologie peut parfois être traitée comme dans le cas des tumeurs bénignes sous-corticales ou d'hydrocéphalie. Si le désordre sous-jacent ne peut pas être identifié et traité, un traitement par psychostimulant, cholinomimétique ou IEC mérite d'être tenté. Ceux-ci ont plus de chances d'apporter des résultats dans de telles situations que dans le cas des démences corticales.

LA NEUROPROTECTION

L'intérêt initial concernant la neuroprotection s'est concentré sur la maladie de Parkinson et a permis de faire une série de découvertes. La première fut qu'une drogue de synthèse nommée MPTP était une neurotoxine qui pouvait précipiter des états pseudo-parkinsoniens sévères et irréversibles. Ce produit est transformé dans le cerveau par une oxydation en MPP par l'intermédiaire d'une enzyme, la monoamine oxydase B (MAO-B). Ce MPP détruit les neurones à dopamine de la substance noire. Ceci a mené à l'hypothèse que les inhibiteurs de la MAO-B, tels que la sélégiline (Déprenyl®), pourraient avoir un effet protecteur contre les effets du MPTP mais aussi peut-être contre d'autres toxiques de nature inconnue qui seraient responsables du développement de la maladie de Parkinson. Une vaste étude, appelée DATATOP, comparant la sélégiline à d'autres traitements, a montré qu'en effet, ce produit ralentit la progression de la maladie [7].

Il reste à élucider si les bénéfices de la sélégiline sont bien attribuables au mécanisme décrit plus haut ou si un autre processus est à l'œuvre. En effet, il semble que ce produit et les composés apparentés peuvent inhiber l'apoptose. Ce terme désigne un processus découvert récemment, la mort programmée de la cellule. Celle-ci peut être activée par une série de stimuli et notamment par la surcharge d'une toxine.

Ce produit pourrait aussi agir en réduisant la production de ce qu'on appelle les radicaux libres. Ceux-ci sont des dérivés réactifs de l'oxygène qui, lorsqu'ils s'accumulent dans le corps, inhibent une série d'enzymes, la polymérisation de protéines et la lecture de l'ADN. L'oxydation de la dopamine par les MAO peuvent dans certaines circonstances augmenter la production de radicaux libres, processus qui pourrait être en cause dans la maladie de Parkinson. La sélégiline bloque une série de processus enzymatiques responsables de l'augmentation des radicaux libres. Les antioxydants tels que le tocophérol ou la vitamine C sont souvent commercialisés comme des compléments alimentaires naturels qui permettraient de combattre les radicaux libres. Si cette affirmation est exacte en ce qui concerne certaines parties du corps, il reste un doute quant à leur capacité d'intervenir dans le métabolisme du cerveau et d'avoir une efficacité dans la prévention des troubles dégénératifs [8].

Curieusement, la sélégiline, à côté de son action sur la MAO, agit également sur une série d'autres mécanismes monoaminergiques responsables de la libération de noradrénaline, de dopamine ou de sérotonine. L'expérimentation animale a abondamment prouvé que la stimulation de la libération de neurotransmetteurs monoaminergiques via ce mécanisme augmente la longévité. L'hypothèse de Josef Knoll, qui a découvert à la fois la sélégiline et ce mécanisme de stimulation de la libération de monoamines, est que le système monoaminergique est intrinsèquement lié à la longévité et que le fait de pousser ces systèmes au-delà de leur niveau physiologique normal permettrait de prévenir l'apparition des troubles associés au vieillissement. Comme pour n'importe quel autre système physiologique, nous pouvons, selon cet auteur, nous attendre à des variations interindividuelles qui font que certains vieillissent plus vite que d'autres. En suivant cette idée, les maladies de Parkinson et d'Alzheimer pourraient être liées à un vieillissement prématuré de certaines personnes. Une hypothèse de travail serait alors d'agir sur le ralentissement du vieillissement plutôt que sur le traitement précoce de la maladie [7].

La dose de sélégiline nécessaire pour obtenir ce type d'effets est, d'après Knoll, de seulement 1 mg par jour, ce qui est peu comparé aux 10 mg habituellement administrés pour provoquer l'inhibition des MAO. Une série de nouveaux agents visant à stimuler le mécanisme de libération des monoamines sans produire d'effets sur la MAO sont actuellement développé par Knoll et ses collaborateurs.

À côté de ces produits destinés à lutter contre le vieillissement, des études épidémiologiques de grande ampleur ont montré que les gens qui prennent soit de l'aspirine, soit des statines ont moins de probabilité de devenir déments que ceux appartenant à des groupes contrôles comparables mais qui n'en prennent pas. Les bénéfices semblent provenir dans les deux cas de l'effet anti-inflammatoire de ces produits. Cependant, ces études doivent encore être confirmées et il n'est pas exclu que si certains tirent des bénéfices de ces traitements, d'autres en subissent uniquement les inconvénients. En combinant les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) avec l'aspirine, par exemple, on induit un risque très élevé d'hémorragies

(voir le chapitre 5). De plus, loin d'avoir des effets cognitifs positifs, les statines peuvent produire des états d'amnésie globale qui sont la plupart du temps transitoires, mais pas toujours [9].

L'AMÉLIORATION DES PERFORMANCES COGNITIVES ET LES POLITIQUES DE DIAGNOSTIC

Actuellement, en parallèle à cette recherche de produits qui pourraient éventuellement se montrer utiles dans les diverses formes de démence, les firmes s'intéressent à un marché potentiellement beaucoup plus vaste. Comme nous venons de le voir, il y a deux façons de s'attaquer au problème des démences. L'une est de trouver une substance qui va prévenir, stopper ou inverser le cours de la maladie ; l'autre est de développer des produits qui pourraient améliorer les performances cognitives. Cette deuxième approche vise à maximaliser les fonctions encore intactes dans le tissu cérébral afin d'améliorer la qualité de vie des personnes souffrant de démences.

Cependant, si nous trouvons des produits qui apportent de tels bénéfices aux personnes démentes, pourquoi ne pas les donner à l'ensemble de la population ? Cette dernière idée est susceptible d'ouvrir un énorme marché. Cependant, comme nous l'avons vu, dans notre modèle biomédical, qui dit « médicament » dit « maladie ». Pour pouvoir rester dans le cadre de l'activité médicale, un nouveau concept, qui a très vite gagné en popularité, a été créé : les altérations de la mémoire liées à l'âge (AMLA).

Les AMLA seraient un trouble qui affecte une grande quantité d'entre nous passé 50 ans [10]. En effet, beaucoup de personnes au-delà de 50 ans se plaignent de problèmes de mémoire mais chez ces gens-là, les tests cognitifs usuels utilisés pour tester la mémoire dans les démences sont dans la grande majorité strictement normaux. Pour le moment, on ne sait pas d'où proviennent exactement ces AMLA, mais il y a de fortes chances qu'elles soient une conséquence normale du vieillissement plutôt que des signes précurseurs d'une démence. Ce concept gagne néanmoins du terrain et est présenté comme une pathologie pouvant être traitée par des médicaments qui améliorent les performances cognitives. Ces améliorations sont constatées dans la population âgée, mais pas chez les jeunes.

Ce problème pourrait sembler secondaire mais pose en réalité la question des politiques de diagnostic. En général, lorsque les substances qui améliorent les fonctions cognitives sont testées sur des populations animales, elles montrent plus de bénéfices chez les animaux les plus âgés et les moins compétents comparés aux animaux plus jeunes et plus habiles. Dans notre société, des lois interdisent les discriminations en fonction du sexe, de l'âge, de la race ou de la religion, mais celle qui est basée sur l'intelligence reste légitime. Les enfants les plus intelligents sont acceptés dans les hautes écoles et reçoivent des bourses pour payer leurs études, ce qui leur assure un meilleur avenir, des salaires plus élevés et des carrières plus prestigieuses. Cet avantage pourrait s'éroder grâce à l'amélioration chimique des performances cognitives si ces produits n'étaient plus confinés au traitement des AMLA.

Actuellement, nous sommes dans un système régi par une législation qui organise la délivrance des médicaments disponibles uniquement sur ordonnance.

Celle-ci a un impact sur la politique de diagnostic, puisqu'elle nous oblige à rester dans le cadre d'un modèle biomédical qui implique que nous définissions des maladies pour lesquelles des médicaments sont développés [11]. La prescription de ce type de substances uniquement dans le cadre des AMLA est un exemple éclairant de l'influence de ce système sur cette canalisation des recherches dans une direction particulière.

LES PSYCHOSTIMULANTS, LES MÉDICAMENTS DE L'INTELLIGENCE OU LES BONBONS DU CERVEAU (« *SMART DRUGS* »)

Malgré cela, l'idée d'utiliser des substances qui améliorent les performances cognitives s'est répandue avec succès dans toute la société. L'apparition du concept de « *smart drugs* » aux États-Unis en particulier durant les années 1990 en atteste [12]. De très nombreuses personnes expérimentent une série de substances pour augmenter leurs performances intellectuelles et améliorer leur compétitivité.

Les substances les plus utilisées sont :

- *les nootropes* tels que le piracétam, l'oxiracétam, le pramiracétam et le pyroglutamate (voir plus haut) ;
- *les précurseurs de l'Ach* tels que la choline, la lécithine et l'acétylcarnitine (voir plus haut) ;
- *les stimulants disponibles sans ordonnance* comme la caféine, le ginseng ou le ginkgo biloba ;
- *l'hydergine,* un dérivé de l'ergot de seigle qui a une structure proche de celle du LSD. L'hydergine a été présentée comme une substance qui protège les cellules du cerveau des dommages occasionnés par les radicaux libres, augmente le flux sanguin dans le cerveau et améliore le métabolisme des neurones. Elle augmenterait de ce fait l'intelligence, la mémoire, les apprentissages et leur restitution. Une partie des effets métaboliques décrits ci-dessus peuvent être vérifiés mais l'effet de ce produit sur les capacités mentales est incertain. Il fut au départ commercialisé dans les années 1960 dans l'indication des démences, puis fut plus tard largement utilisé dans la population générale aux États-Unis. Ceux qui en prennent disent se sentir plus alertes, attentifs et vigoureux. Ce à quoi les cyniques répondent que vu le coût élevé de ces produits, les personnes concernées ne peuvent que se vanter d'obtenir des bénéfices évidents ;
- *la phénytoïne :* ce médicament est un des traitements standard des convulsions épileptiques. Il a aussi ses défenseurs, qui affirment qu'à des doses plus faibles que pour l'épilepsie, il améliore les performances cognitives. Pour le moment, les résultats positifs restent anecdotiques. Richard Nixon était l'un des utilisateurs les plus célèbres de cette substance dans cette indication ;
- *la vasopressine :* cette hormone sécrétée par la glande pituitaire est aussi appelée « hormone antidiurétique » parce qu'elle joue un rôle dans la régulation des fluides dans le corps. Elle semble être impliquée dans les processus de la mémoire mais par un mécanisme qui n'est pas encore bien établi. La vasopressine est très large-

ment utilisée comme psychostimulant, pour le moment sous forme d'inhalation. Les consommateurs se disent plus alertes et attentifs en quelques secondes ;

- *les vitamines :* les vitamines sont de plus en plus souvent utilisées comme psychostimulants ou pour leurs propriétés neuroprotectrices. Les plus concernées sont les vitamines B : B_1 (thiamine), B_3 (niacine), B_5 (acide panthothénique), B_6 (pyridoxine) et B_{12} (cyanocobolamine). Les vitamines C et E sont aussi consommées pour les mêmes raisons. S'il est vrai que des déficits de ces vitamines peuvent endommager les tissus nerveux et altérer les performances psychologiques, il n'y a en revanche aucune preuve que le fait d'en consommer au-delà de la normale améliore le fonctionnement cognitif ;
- *les hormones :* le cortisol, l'hormone de stress, est responsable de perte neuronale quand son taux est chroniquement élevé. L'antidote physiologique du cortisol est la dihydroépiandrostérone (DHEA). Cette substance, en vente libre, a connu un succès commercial considérable en Amérique du Nord comme agent anti-vieillissement. La mélatonine est une substance à ce point de vue comparable ;
- *les compléments alimentaires :* certains compléments alimentaires sont également présentés comme des psychostimulants, avec des effets cognitifs positifs. Il y a un enthousiasme considérable actuellement pour toute une série de produits très onéreux qui permettraient de réduire le taux de cholestérol ou d'augmenter les performances du cerveau ;
- *les stimulants classiques :* les médicaments les plus efficaces disponibles actuellement pour améliorer les performances cognitives sont les stimulants classiques : la dexamphétamine et le méthylphénidate ainsi que de nouveaux agents comme le modafinil (voir le chapitre 8). Ces drogues sont de plus en plus utilisées par les étudiants ou d'autres personnes travaillant dans des délais serrés pour se maintenir éveillés et concentrés ou pour retrouver sa forme après un bref sommeil. L'incroyable expansion de l'utilisation de ces médicaments souvent prescrits sous le couvert d'un diagnostic de TDAH adulte ou sans ordonnance via Internet soulève de plus en plus d'inquiétudes [13]. Car si, en effet, ces substances produisent actuellement l'effet attendu, elles pourraient aussi avoir pour conséquence de faire régresser nos performances cognitives habituelles par un retour de manivelle. En effet, si un nombre de plus en plus important d'étudiants prennent des stimulants, il deviendra presque impossible pour les autres de faire autrement puisqu'ils y perdraient en termes de compétitivité. De plus, un autre mécanisme est à l'œuvre, qui est comparable à celui qu'on a observé avec l'arrivée des contraceptifs oraux ou des thérapies de substitution dans la ménopause. En effet, la sexualité et la ménopause n'ont plus les mêmes implications depuis l'avènement de ces produits. Ils produisent de telles modifications par rapport à la norme physiologique ou aux comportements habituels qu'il est devenu impossible pour nous d'avoir une vue d'ensemble des changements de mentalité qui se sont opérés. Le contexte a tellement changé que nous avons oublié ou nous ne sommes plus capables de comprendre les inquiétudes qui furent soulevées au moment de la mise sur le marché de ces substances [14].

Dans les recherches réalisées sur composés investigués pour améliorer les AMLA, certains composés se sont montrés plus efficaces chez les patients âgés qui ne

souffrent pas de démences que dans les cas de démence débutante ou chez les moins de 50 ans qui veulent rester compétitifs. Avec les stimulants, on n'observe pas cette même distinction dans les effets, mais il est peu probable que ces psychostimulants apportent des bénéfices plus importants chez les personnes socialement désavantagées par rapports à celles qui sont naturellement douées.

Références

1. Waldmeier P. From mental illness to neurodegeneration. In: Healy D., éd. The psychopharmacologists. Londres: Chapman & Hall; 1996: 565–586.
2. McKeith I.G., Galasko D., Wilcock G.K.. Lewy body dementia: diagnosis and treatment. Br J Psychiatry 1995; 167: 708–717.
3. Black I.B. The changing brain. Alzheimer's disease and advances in neuroscience. Oxford: Oxford University Press; 2001.
4. Rothman S.M., Olney J.W. Excitatotoxicity and the NMDA receptor. Trends Neurosci 1987; 10: 299–302.
5. Caroff S.N., Campbell E.C., Harvey J., et al. Treatment of tardive dyskinesia with donepezil: a pilot study. J Clin Psychiatry 2001; 62: 772–777.
6. Chez M., Buchanan T., Becker M., et al. Donepezil hydrochloride: a double-blind study in autistic children. J Pediatr Neurol 2003; 1: 82–88.
7. Knoll J. The psychopharmacology of life and death. In: Healy D., éd. The psychopharmacologists. Vol 3. Londres: Arnold; 2000: 81–110.
8. Mizuno Y., Mori H., Kondo T. Potential of neuroprotective therapy in Parkinson's disease. CNS Drugs 1994; 1: 45–56.
9. Graveline D. Lipitor. Thief of memory. Haverford: Infinity; 2004.
10. McEntee W.J., Crook T.H.. Age-associated memory impairment: a role for catecholamines. Neurology 1990; 40: 526–530.
11. Ray O. A psychologist in American neuropsychopharmacology. In: Healy D., éd. The psychopharmacologists. Vol 2. Londres: Arnold; 1998: 435–454.
12. Dean W., Morgenthaler J. Smart drugs and nutrients. Santa Cruz: B & J Publications; 1990.
13. British Medical Association Ethics. Boost your brain power: ethical aspects of cognitive enhancement. www.bma.org.uk/ap.nsf/cognitiveenhancement 2007.
14. Hacking I. The looping effect of human kinds. In: Sperber D., éd. Causal cognition. Oxford: Oxford University Press; 1995. p. 351–383.

CHAPITRE

19

Les différents types de difficultés sexuelles

- Introduction 212
- La puissance sexuelle masculine 212
- L'éjaculation et l'orgasme 213
- La libido 214
- L'orientation, les objets et les pratiques sexuelles 215
- Les réponses sexuelles chez la femme 216

INTRODUCTION

Lors de la parution de la première édition de ce livre, en 1993, les informations concernant l'intérêt de médicaments psychiatriques dans le traitement des problèmes sexuels ou à l'inverse sur les problèmes sexuels causés par ce type de produits étaient difficile à trouver. Avant la mise sur le marché du sildénafil (Viagra®), il était pratiquement inconcevable que l'impuissance et son traitement soient débattus ouvertement dans les sphères académiques ou dans les média grand public. Mais cette situation a radicalement changé suite à la compétition à laquelle se sont livrées les différentes firmes produisant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). En effet, bien que les dysfonctionnements sexuels induits par les antidépresseurs, ancienne et nouvelle générations confondues, soient connus depuis leur mise sur le marché, ils surviennent beaucoup plus fréquemment lors de la prise d'un ISRS. Cet inconvénient a été très mal vécu par des gens qui n'avaient rien connu de tel avec les benzodiazépines. Les firmes qui ne produisaient pas de médicament ayant ce genre d'effets se sont alors emparées de ce type d'argument pour mettre en avant leur produit. Ces bouleversements ont encore été renforcés par l'arrivée du Viagra®, qui a fortement contribué à ce que les mécanismes du fonctionnement sexuel féminin et masculin soient placés au centre de l'attention.

LA PUISSANCE SEXUELLE MASCULINE

L'impuissance, actuellement rebaptisée « dysfonctionnement érectile », est le problème sexuel qui pousse le plus souvent un homme à consulter un médecin et est devenue la pathologie phare de la nouvelle pharmacologie sexuelle. Elle consiste en une incapacité à avoir ou à maintenir une érection.

L'impuissance peut être d'origine soit organique, soit psychogène [1], bien que les termes « physique et sociale » puissent mieux convenir.

Les causes organiques de l'impuissance proviennent soit d'un problème d'innervation des vaisseaux sanguins du pénis (causes neurogènes), soit d'un problème des vaisseaux sanguins eux-mêmes (causes vasculaires). La cause vasculaire la plus commune est l'obstruction des vaisseaux sanguins par l'athérosclérose, qui peut être aggravée par le tabagisme ou par une altération des muscles lisses de ces vaisseaux liée à une pathologie sous-jacente comme le diabète, par exemple.

Les causes neurogènes les plus fréquentes sont dues à des maladies telles que la sclérose en plaque ou le diabète, qui endommage l'innervation nerveuse des organes sexuels, ou par des traumas au niveau de la moelle épinière ou des nerfs qui innervent les organes sexuels.

Deux sources d'innervation nerveuse sont impliquées dans la fonction érectile et peuvent chacune être endommagée séparément. L'une est le système nerveux parasympathique provenant de l'extrémité inférieure de la moelle épinière, qui transmet les réponses réflexes du pénis (à des frottements, par exemple) et est responsable des érections spontanées qui se produisent de jour comme de nuit selon un certain rythme. L'autre est le système nerveux sympathique qui est impliqué dans les aspects psychogènes ou érotiques de l'érection.

D'autres pathologies sont susceptibles d'engendrer des problèmes. Citons par exemple la maladie de La Peyronie, dans laquelle la verge se courbe progressivement (peu de pénis sont tout à fait droits lors de l'érection), et les maladies métaboliques ou systémiques telles que les pathologies du foie ou des reins qui peuvent altérer les fonctions sexuelles par l'accumulation de toxines ou via d'autres facteurs.

Différents traitements médicamenteux, notamment les antihypertenseurs et les analgésiques, peuvent provoquer de l'impuissance. Les médicaments psychiatriques, de leur côté, peuvent soit provoquer, soit améliorer ce problème.

L'ÉJACULATION ET L'ORGASME

Chez l'homme, le climax aboutit habituellement à une éjaculation. Le plaisir extrême, l'orgasme y est la plupart du temps associé. Un certain nombre de problèmes courants affectent l'éjaculation et l'orgasme, d'autres uniquement l'orgasme, ce qui indique bien que ce sont des fonctions distinctes.

L'éjaculation masculine requiert la production d'un fluide contenant des sécrétions provenant de la prostate et des glandes de Cowper ainsi que d'un liquide produit par les vésicules séminales contenant les spermatozoïdes. Une faible quantité sort à l'extrémité de la verge pendant l'excitation, permettant d'une part d'augmenter la sensibilité du pénis et d'autre part de faciliter la pénétration.

L'éjaculation implique une succession d'événements organisés de façon complexe, durant lesquels le sphincter de la vessie doit être fermé. Les sécrétions prostatiques traversent l'urètre et se mélangent au liquide séminal provenant des testicules. Ce sperme est déchargé par contractions en saccades des muscles de la base de la verge et de l'anus. Un trouble mineur intervenant à un moment donné peut compromettre tout le processus.

L'éjaculation peut être prématurée, retardée ou rétrograde. L'éjaculation précoce est une éjaculation qui survient trop tôt durant l'acte sexuel, souvent même juste avant ou juste après la pénétration. L'éjaculation retardée concerne l'incapacité à éjaculer dans une période de temps raisonnable et n'aboutit donc pas à une libération de sperme, ce qui peut être source de tension et de frustration.

L'éjaculation rétrograde est le passage du sperme vers l'arrière dans la vessie plutôt que vers l'extérieur. La personne ressent l'éjaculation mais ne voit pas le résultat escompté. Les urines éliminées par après sont troubles parce qu'elles sont mélangées avec le sperme.

Chez la femme, la première étape est la lubrification suivie d'une série d'étapes qui mènent à l'orgasme qui n'est pas lié à un événement éjaculatoire évident. On considère habituellement que les orgasmes féminins sont en grande partie dépendants du contexte. Cependant, les effets indésirables des médicaments mettent en lumière des aspects purement physiques de ce phénomène. D'un autre côté, l'action de ces produits sur la qualité des orgasmes illustre notre difficulté de faire la distinction entre les composantes psychiques et physiques.

Dans les deux sexes, l'orgasme est l'aboutissement attendu de l'éjaculation ou de la lubrification.

La plupart des gens sont conscients de la variabilité de la qualité de leurs orgasmes. Celle-ci peut être altérée notamment par la prise de médicaments. Le plaisir ressenti sera alors moins intense ou même absent. L'éjaculation étant en général l'indicateur de l'orgasme chez les hommes, ceux-ci ne perçoivent pas toujours aussi nettement la déconnection entre les événements mentaux et physiques que les femmes.

Les traitements avec des médicaments psychiatriques peuvent provoquer des problèmes éjaculatoires ou orgasmiques dans les deux sexes mais à l'inverse, ces mêmes produits peuvent être utiles pour gérer des difficultés sexuelles particulières.

Les antidépresseurs peuvent induire des modifications à la fois locale et centrale. Par exemple, les ISRS peuvent ralentir une éjaculation par une action centrale et dans un tel cas, les organes génitaux auront localement une sensibilité normale. Mais ils peuvent aussi, chez certaines personnes, produire une insensibilité génitale qui ralentira par un autre mécanisme l'éjaculation et l'orgasme chez l'homme comme chez la femme. En définitive, la seule personne qui pourra décrire exactement ce qu'elle ressent est celle qui prend les médicaments.

LA LIBIDO

Un troisième aspect du fonctionnement sexuel est la libido. Ce terme fait référence, dans ce cas-ci, au niveau d'intérêt qu'éprouve une personne face aux stimulations et aux activités sexuelles. Comme les érections et les orgasmes, la libido dépend de multiples facteurs. Il existe notamment des variations diurnes et saisonnières qui sont indépendantes de déclencheurs spécifiques. Elle se développe un peu sur le même mode que l'appétit, avec une augmentation progressive et le besoin d'un assouvissement. L'intérêt ou les préoccupations sexuelles peuvent aussi être spécifiquement accrus par une exposition à des stimuli ou des situations

érotiques. Les traitements médicamenteux peuvent interférer avec ces différents aspects de la libido en augmentant ou en diminuant les composantes volontaires ou involontaires.

L'ORIENTATION, LES OBJETS ET LES PRATIQUES SEXUELLES

L'orientation sexuelle est caractérisée par l'objet des désirs sexuels, c'est-à-dire celui qui est perçu comme érotique par une personne. Elle est souvent déterminée en fonction du sexe du partenaire souhaité. Les pratiques et l'orientation peuvent différer : une personne peut être homosexuelle ou hétérosexuelle dans ses pratiques mais avoir des fantasmes d'un autre registre. Si, en revanche, les fantasmes concernent principalement des personnes du même sexe, même si le partenaire sexuel habituel est du sexe opposé, on peut supposer une orientation homosexuelle.

Une grande variété de personnes ou de choses peuvent être désignées comme objets sexuels. La relation ou le soulagement sexuel peut par exemple être recherché auprès d'un animal. Ceci ne signifie pas d'emblée qu'il s'agisse de zoophilie, puisque la personne engagée dans cette pratique peut être dirigée par des fantasmes sexuels qui sont d'une autre nature.

De la même façon, toutes sortes de supports ou d'accessoires peuvent fournir une stimulation pour la relation sexuelle. Si la relation sexuelle directe entre un homme et une femme est considérée comme la norme sexuelle, alors toutes les pratiques qui s'en écartent seraient considérées comme déviantes. Mais comme il n'y a aucune source fiable qui permettrait de fixer une norme dans les pratiques sexuelles, il est strictement impossible de fixer où se termine le comportement normal et où commence le comportement déviant.

Ce chapitre ne concerne pas directement les orientations sexuelles, les préférences d'objets sexuels, les perversités ou toutes autres pratiques sexuelles, puisque la prise de médicaments psychiatriques n'a pas une grande influence sur ces questions. Mais il est intéressant de garder à l'esprit que le premier article de Roland Khun sur l'imipramine [2], tout comme le livre *Listening to Prozac* [3] 30 ans plus tard, décrivent tous deux des cas d'activité sexuelle « déviante » qui auraient apparemment été remis dans le droit chemin, vers des comportements sexuels plus orthodoxes, grâce à l'intervention d'antidépresseurs. Comment expliquer une constatation aussi surprenante ? Le système sérotoninergique sur lequel ces substances agissent semble impliqué dans le contrôle des pulsions et dans une série de comportements automatiques tels que manger ou dormir [4]. Ces activités peuvent être amplifiées ou réfrénées par l'intermédiaire de ces médicaments. Cela voudrait dire que l'influence de ces traitements pourrait aller dans le sens d'une « normalisation » des comportements. Si celle-ci peut être bien accueillie par certains, le résultat contraire est tout aussi probable, puisque pour d'autres la modification de leur fonctionnement habituel les privera d'une source essentielle de plaisir.

Le but principal de ce livre est de faire prendre conscience aux gens du fait que ce genre de perturbations peut se produire et avoir un impact non négligeable sur leur vie. La meilleure façon de faire progresser nos connaissances dans ce domaine est de

permettre aux personnes qui prennent ces médicaments de décrire ce qu'elles ressentent, même si ce qu'elles disent n'est décrit dans aucun livre.

LES RÉPONSES SEXUELLES CHEZ LA FEMME

Si les réponses sexuelles masculines ont été traitées de façon relativement discrète jusque dans les années 1990, le mécanisme qui sous-tend la réponse sexuelle des femmes restait entouré d'un certain mystère. Là, aussi, la situation n'est plus la même [5].

On sait maintenant que les femmes ont également une réponse érectile qui se manifeste par un engorgement et une tumescence du clitoris. Ces effets peuvent s'étendre aux lèvres et aux parois vaginales. Comme chez l'homme, il y a potentiellement deux composantes dans ce mécanisme : l'une rythmique et réflexe, l'autre psychogénique, c'est-à-dire qui répond à une stimulation érotique. Que ces deux aspects puissent être affectés distinctement est une question non encore élucidée actuellement. La façon dont ces fonctions peuvent être altérées par des maladies telles que le diabète, la sclérose en plaque, les traumatismes ou d'autres pathologies reste inconnue, sans doute parce que pour une grande part et beaucoup plus que chez les hommes, l'activité sexuelle de la femme peut se poursuivre même si certains aspects de son fonctionnement sont perturbés.

Les femmes ont une distribution plus étendue des zones érogènes que les hommes.

Comme chez les hommes, il y a une double composante à la réponse éjaculatoire. La première composante se manifeste par la libération de liquide par les parois vaginales provenant d'une congestion des vaisseaux sanguins du vagin suivie d'une transsudation. Ce fluide permet la lubrification qui facilite la pénétration. L'absence ou l'insuffisance de cette fonction est responsable d'une dyspareunie, c'est-à-dire de rapports sexuels inconfortables et douloureux. La seconde composante est une libération supplémentaire de fluide qui a lieu durant l'orgasme. Cette augmentation de la lubrification vaginale est probablement la partie la plus facilement observable de la réponse sexuelle chez la femme. L'impact des traitements médicamenteux, son ampleur, l'éventuelle action inhibitrice ou amplificatrice sur une des composantes ou les deux sont mal connus. Cette question peut être encore plus difficile à élucider en raison de l'hypoesthésie vaginale causée par les antidépresseurs.

Chez les femmes, l'orgasme n'est pas directement lié à un phénomène éjaculatoire comme chez les hommes. Il pourrait provenir, mais cela reste incertain, d'une série de contractions séquentielles du plancher pelvien et des parois vaginales qui ressemblent aux spasmes accompagnant l'éjaculation chez l'homme. Comme cette réponse éjaculatoire est moins nette, l'attention a surtout été portée chez la femme sur la qualité de l'excitation sexuelle plutôt que sur un événement spécifique. La question de savoir si l'orgasme est l'aboutissement « normal » ou nécessaire chez la femme reste ouverte [6]. Mais quand on y prête attention, cette question se pose tout autant chez l'homme. Chez l'homme, le triomphe de l'éjaculation est brouillé par la dissolution de l'orgasme. L'orgasme pourrait être en réalité moins fréquent et moins nécessaire chez l'homme que ce que l'on pense généralement.

De façon plus évidente que chez l'homme, la qualité des épisodes orgasmiques chez la femme peut varier de façon considérable. Il est important ici de faire la distinction entre la qualité physique d'un événement menant à l'orgasme et l'intensité réelle du plaisir qui y est lié. Un tel événement peut sembler être le point le plus important de la rencontre sexuelle alors qu'il a un faible impact sur l'orgasme. À l'inverse, une rencontre sexuelle sans prouesse technique peut aboutir à un orgasme intense. Personne ne connaît les éléments qui déterminent spécifiquement l'intensité d'un orgasme et quel est l'impact des médicaments psychiatriques sur ceux-ci.

Les femmes ont une libido, tout comme les hommes. Quand elle s'exprime pleinement, la libido est facile à reconnaître dans les deux sexes par un état mental dominé par des pensées et des fantasmes concernant l'activité sexuelle et par une conscience plus affûtée des autres en tant que partenaires sexuels potentiels ou comme stimulants de l'activité sexuelle. Cependant, tandis que de tels états mentaux surviennent chez chacun d'entre nous en diverses occasions, il est difficile dans le cours normal de l'existence d'estimer quel est le niveau de notre libido.

La libido d'une personne est intacte si elle prête attention à ceux qui sont ordinairement perçus par elle comme des objets sexuels potentiels (de quelque sexe qu'ils soient) et si, quand elle se promène dans la rue, elle est consciente de l'aspect sexué de ceux qui se trouvent autour d'elle, hommes ou femmes. La libido est faible si elle génère peu ou pas de fantasmes sexuels spontanés.

Tous ces facteurs (la libido, l'orgasme et le désir féminin) se retrouvent impliqués dans les fantasmes sexuels, les rêves orgasmiques et la masturbation. Ces différents éléments de la réponse sexuelle sont plus facilement repérables dans ce type de moment que dans la situation sexuelle conjugale. Les rêves orgasmiques correspondent aux rêves humides ou aux émissions nocturnes des hommes. C'est un état semi-éveillé où quelqu'un se sent excité et a l'impression d'être à la limite de ou juste après l'orgasme. Si ceci apparaît plus ou moins fréquemment que d'habitude, sous l'effet d'un médicament particulier, on peut se demander si le produit n'est pas en cause. La même chose est vraie pour les fantasmes sexuels. La masturbation, elle aussi, permet à un individu de prendre conscience des différentes composantes de sa réponse sexuelle et de déterminer, en cas de modification, quel élément en particulier est affecté.

CHAPITRE

20

Les effets des médicaments sur les différents aspects des fonctions sexuelles

- **Les effets des médicaments sur la sexualité masculine** 218
  - La puissance sexuelle 218
  - Les systèmes sympathique et parasympathique 218
  - Les effets sur l'éjaculation et l'orgasme 220
  - La libido et les effets sur l'excitation 221
  - Les hormones sexuelles 221
- **Les effets des médicaments psychiatriques sur la sexualité féminine** 222
- **Les aphrodisiaques** 224
  - La yohimbine 225
  - La trazodone et la cyproheptadine 225
  - Le glycéryltrinitrate 226
  - Les traitements intrapéniens 226
  - Les inhibiteurs de la phosphodiestérase 227
- **Les antiaphrodisiaques** 228
- **Les dysfonctionnements sexuels permanents induits par les ISRS** 229
- **Appendice 20.1 : Questionnaire concernant le fonctionnement sexuel masculin** 230
- **Appendice 20.2 : Questionnaire concernant le fonctionnement sexuel feminin** 232

LES EFFETS DES MÉDICAMENTS SUR LA SEXUALITÉ MASCULINE

La puissance sexuelle

Le facteur principal qui détermine la puissance sexuelle est l'apport sanguin dans les corps caverneux de la verge. Celui-ci augmente durant l'activité sexuelle et produit une tumescence de la verge. Un gonflement similaire du clitoris chez la femme pourrait s'observer. Tout ce qui peut interférer avec ou stimuler ce mécanisme va respectivement compromettre ou améliorer la performance. C'est à ce niveau qu'agit le sildénafil (Viagra®), le traitement de l'impuissance masculine qui domine le marché actuellement.

Les systèmes sympathique et parasympathique

Les fonctions automatiques de notre corps sont contrôlées par deux systèmes : le sympathique et le parasympathique. Les catécholamines, adrénaline et noradrénaline, produites par les surrénales, activent *le système sympathique* via les récepteurs α et β.

L'action sur les récepteurs α va provoquer une vasoconstriction et celle sur les récepteurs β, une vasodilatation.

L'augmentation ou la diminution du flux sanguin peut être obtenue en stimulant ou en bloquant divers récepteurs sur lesquels agit la noradrénaline, que ce soit au niveau du pénis, du vagin ou du cerveau [7,8]. Le flux sanguin dans la verge est essentiellement contrôlé par ce système. Le système sympathique sera plutôt impliqué dans les réponses « psychogènes » telles que la lubrification et la tumescence en réponse à des stimuli sexuels.

La plupart des antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline (ISRS) tels que la réboxétine et certains antipsychotiques sont responsables de difficultés sexuelles par leur action agoniste sur ces récepteurs α1 qui réduit l'apport sanguin dans la verge par un effet vasoconstricteur. Ces problèmes peuvent être transitoires ou de longue durée tant chez les hommes que chez les femmes. Une éjaculation rétrograde peut aussi se produire par ce même mécanisme. L'incidence de ce problème avec les antipsychotiques est mal connue. Il a souvent été décrit avec la thioridazine lorsqu'elle était largement utilisée. L'impact sur la puissance sexuelle doit être distingué de celui qu'ont les antidépresseurs et les antipsychotiques sur la libido.

De nombreuses substances utilisées pour le contrôle de la pression sanguine, telles que la clonidine (agoniste α2 adrénergique), la guanéthidine et le méthyldopa, peuvent diminuer la production de noradrénaline et en conséquence réduire la vasodilatation des vaisseaux sanguins.

Les effets des produits actifs sur les récepteurs α-adrénergiques sont généralement contrecarrés par les substances actives sur les récepteurs β-adrénergiques. On pourrait dès lors s'attendre à ce que les bêtabloquants, tels que le propranolol, interfèrent avec la puissance sexuelle. C'est de fait ce que l'on peut observer, mais plutôt rarement, puisqu'il y a beaucoup plus de récepteurs β-adrénergiques que de récepteurs α-adrénergiques dans les tissus des organes sexuels.

L'action du *système parasympathique* est modulée par l'acétylcholine (ACh). Il est quant à lui responsable des réponses sexuelles involontaires, de l'augmentation et la diminution de la tumescence rythmique au cours de la journée et de la nuit.

Les antidépresseurs et les antipsychotiques peuvent donc affecter les aspects rythmiques et non rythmiques via leurs effets anticholinergiques.

Le rôle du système cholinergique dans la fonction érectile et les autres fonctions sexuelles est moins bien connu que celui des systèmes monoaminergiques. On a répertorié une série de cas de dysfonctionnements sexuels imputables à différents médicaments qui répondent favorablement à la prescription d'un agoniste cholinergique, le béthanéchol (Myocholine®). Ce produit semble également avoir un intérêt dans l'impuissance ou les difficultés d'érection causées par des atteintes de la colonne lombaire. Ceci serait dû au fait que les nerfs parasympathiques des régions sexuelles proviennent des régions sacrées de la moelle épinière. Le béthanéchol pourrait aussi résoudre les problèmes érectiles causés par les antidépresseurs ou les antipsychotiques.

D'un autre côté, les effets bénéfiques de ce produit nous amènent à considérer que les médicaments anticholinergiques, très utilisés en pratique, pourraient également

produire des dysfonctionnements sexuels. Ils pourraient, en effet, être responsables d'un appauvrissement des sécrétions sexuelles produites durant l'excitation qui servent de lubrifiant chez l'homme comme chez la femme, ce qui rend le rapport sexuel moins confortable.

Une plus grande attention sur le rôle du système cholinergique s'impose d'autant plus que les inhibiteurs de la cholinestérase sont de plus en plus souvent prescrits pour améliorer les troubles cognitifs. Ces médicaments étaient auparavant prescrits chez des patients déments qui avaient peu l'occasion de décrire l'impact ressenti sur leurs fonctions sexuelles. Maintenant qu'ils sont prescrits sur une base expérimentale à un autre type de personnes, pour traiter les effets d'un traumatisme crânien par exemple, ces effets pourraient devenir plus apparents. Il semble à l'heure actuelle que des médicaments tels que le donézépil, la rivastigmine ou la galantamine pourraient également être utilisés dans le traitement de dysfonctionnements érectiles.

Les effets sur l'éjaculation et l'orgasme

Alors que les réponses érectiles dépendent principalement de l'action de la noradrénaline sur ces récepteurs, l'éjaculation et l'orgasme dépendent surtout des systèmes dopaminergique et sérotoninergique. Bien qu'ils ne soient pas directement responsables de l'érection, les effets négatifs sur ces systèmes peuvent, néanmoins, entraver les réponses érectiles et diminuer les réponses éjaculatoires et orgasmiques.

Le développement des ISRS et la prise de conscience des troubles sexuels qu'ils induisent ont participé à un regain d'intérêt pour ces questions et à une meilleure compréhension des différents mécanismes impliqués. En bref, la sérotonine inhibe le fonctionnement orgasmique. En pratique, les agonistes S_1, tels que la buspirone ou la flibansérine, et les antagonistes S_2, tels que la cyproheptadine et la yohimbine, facilitent l'orgasme, tandis que les antagonistes S_1 et les agonistes S_2 comme le LSD le retardent. Il existe de nombreuses interactions entre les hormones sexuelles et la sérotonine dans ce domaine. Les hormones sexuelles produisent leurs effets par une action sur l'augmentation ou la diminution de la synthèse de la sérotonine tandis que la sérotonine, en retour, ne donne son plein effet que dans un milieu hormonal normal [4].

On estime actuellement que les ISRS et beaucoup d'autres antidépresseurs qui ont des effets sur la recapture de la sérotonine, tels que l'imipramine ou la clomipramine, sont responsables d'un dysfonctionnement éjaculatoire et orgasmique chez plus de 50 % des gens.

Mais d'un autre côté, si l'on en croit les arguments commerciaux des firmes pharmaceutiques, jusqu'à un tiers des hommes souffriraient d'éjaculation précoce qui pourrait être améliorée par la prise d'ISRS. Un ISRS à courte durée d'action, la dapoxétine, a été commercialisé uniquement pour cette indication. L'éjaculation précoce peut aussi être traitée par 10 mg de paroxétine ou 10 mg de clomipramine pris 1 à 2 h avant le rapport sexuel.

Un autre inconvénient des ISRS est le développement d'une hypoesthésie pénienne ou vaginale. Ceci entraînera un émoussement des sensations normales, ce qui peut inhiber la fonction éjaculatoire et orgasmique ou modifier la qualité des orgasmes.

La libido et les effets sur l'excitation

Les ISRS peuvent fortement freiner la libido. Ceci est dû en partie aux étroites interactions qui existent entre le système sérotoninergique et le système dopaminergique, dont l'implication dans la libido sera décrite plus loin. Faire une claire distinction entre la libido et l'excitation d'une part et la puissance sexuelle et la fonction orgasmique de l'autre n'est pas facile. Une modification des unes peut affecter les autres. Les recherches initiales sur ces neurotransmetteurs suggèrent que la sérotonine est impliquée dans l'éjaculation et l'orgasme, la noradrénaline et l'acétylcholine dans la puissance sexuelle, tandis que la dopamine serait plus liée à la libido bien qu'actuellement, toutes ces considérations paraissent un peu simplistes.

Les arguments qui plaident pour une telle répartition sont que la cocaïne, les stimulants et les agonistes dopaminergiques (la L-dopa, l'apomorphine, l'amantadine, le pergolide et la bromocriptine) qui, tous, potentialisent le système dopaminergique, augmentent la libido. À l'inverse, les produits qui bloquent les effets de la dopamine dans le cerveau, comme les antipsychotiques, altèrent le fonctionnement sexuel et diminuent la libido. Plus de 50 % des personnes qui prennent des antipsychotiques ressentiront de tels effets. La diminution de la libido semble dose-dépendante : plus la dose est importante, plus il y aura de répercussions sur le plan sexuel. Un antipsychotique, le benpéridol, a d'ailleurs été commercialisé pour gérer des problèmes d'excès de libido, d'excitation ou de puissance sexuelle, bien qu'il n'y ait aucun argument pour prétendre que ce produit ait des effets plus marqués ou plus ciblés sur la sexualité que les autres antipsychotiques.

Les effets des antagonistes de la dopamine sont complexes. Ils peuvent produire une action directe via le système dopaminergique, mais l'inhibition de ce système peut aussi causer une augmentation des taux de prolactine, ce qui va induire une aménorrhée, de la gynécomastie et une diminution de la libido. L'utilisation de la quétiapine, qui a des effets nettement moins marqués sur la prolactine, pourrait permettre de distinguer les contributions respectives de ces effets dopaminergiques directs et indirects sur les fonctions sexuelles.

Le rôle de la dopamine sur la libido et la puissance sexuelle explique l'ancien recours à l'apomorphine pour traiter ce type de problème. Cet agoniste de la dopamine a l'inconvénient de provoquer des nausées et des vomissements. Dans les années 1960, il était utilisé dans le but de « guérir » l'homosexualité. Le traitement consistait à exposer ces hommes à des images au contenu homosexuel tout en leur administrant de l'apomorphine pour induire des vomissements et un dégoût qui étaient censés réorienter le sujet vers l'hétérosexualité. Le traitement n'a jamais fonctionné, la vision du matériel exposé ayant plutôt tendance à augmenter le degré d'excitation homosexuelle. L'usage de ce produit a maintenant radicalement changé, puisqu'on l'utilise à petites doses pour augmenter la puissance sexuelle et la libido.

Les hormones sexuelles

Les hormones sexuelles sont un autre groupe de drogues ayant un effet sur la libido et parmi elles, en particulier, la testostérone. La testostérone augmente la libido tant chez les hommes que chez les femmes. Chez les femmes, ce sont les androgènes (les hormones sexuelles mâles) qui sont principalement responsables de la libido [5]. Les

femmes sous pilule contraceptive peuvent ressentir une diminution de leur libido qui pourrait s'expliquer par un déséquilibre du rapport entre les estrogènes et les androgènes en défaveur des seconds. Ce rapport est le facteur déterminant principal, à la fois chez les hommes et chez les femmes, de l'incidence des effets indésirables des préparations hormonales. Les effets androgéniques peuvent inclure un intérêt et des initiatives excessives en matière de sexualité ou une masculinisation, une accentuation des caractéristiques sexuelles secondaires masculines telles que la pilosité faciale, par exemple. Depuis quelques décennies, la testostérone est utilisée pour augmenter la puissance sexuelle et la libido chez l'homme et depuis peu, cette pratique s'est étendue aux femmes.

D'autres hormones telles que les opiacés et donc la morphine, l'héroïne, la péthidine, etc. sont souvent associées à une chute de la libido. Néanmoins, l'utilisation isolée d'opiacés tels que la papavérine peut améliorer les performances sexuelles. On sait d'ailleurs qu'il y a des récepteurs à opiacés dans les tissus sexuels. Cette apparente contradiction s'explique probablement par l'effet particulier de l'usage chronique d'opiacés, qui mène à une dégradation générale de la santé et du statut nutritionnel. La chute de la libido ne serait donc pas due à un effet direct de ces produits mais secondaire. Elle serait causée par le déplacement des intérêts de la personne vers la prise d'opiacés et la sensation d'extinction des besoins (notamment sexuels) qu'apportent ces substances.

LES EFFETS DES MÉDICAMENTS PSYCHIATRIQUES SUR LA SEXUALITÉ FÉMININE

Les termes habituellement utilisés pour qualifier les troubles sexuels féminins furent longtemps la « dyspareunie » et l'« anorgasmie ». Ces termes ont été remplacés par le « trouble du désir sexuel hypoactif », le « trouble de l'excitation sexuelle », le « trouble de l'orgasme féminin » en parallèle avec les troubles sexuels masculins [5]. Les hommes et les femmes étant de ce fait supposés être pareils de ce point de vue.

Cependant, la médicalisation de ce qui est maintenant communément appelé le « dysfonctionnement sexuel féminin » (DSF) a été l'objet de critiques vives et d'ampleur croissante [9–12]. De toute évidence, les firmes pharmaceutiques en collaboration avec des experts des milieux académiques ont vu un intérêt à la médicalisation de ce domaine. Des conférences de consensus sont organisées, dans lesquelles un point de vue unique est représenté. Des associations de patientes souffrant de DSF ont été créées de toutes pièces. Celles-ci ont alors exigé que des études soient réalisées afin de promouvoir une prise de conscience dans la sphère publique des aspects physiques de « cette nouvelle pathologie ». Il n'est pas rare de voir des articles dans la presse conseillant à des jeunes mères avec trois enfants en bas âge qui constatent une diminution de leur intérêt pour la sexualité de vérifier leur taux de testostérone. Les féministes et les sexologues ont été les premiers à s'opposer à cette médicalisation de la sexualité féminine. Au moment où un premier produit, l'Intrinsa® (de la testostérone à faible dose), vient de recevoir une autorisation de mise sur le marché pour les DSF, on peut encore se demander si la tentative de conquête de ce territoire ne risque pas de se transformer du point de vue de l'industrie pharmaceutique en

un bourbier comparable à la retraite des armées napoléoniennes de Russie dans la plaine de la Bérézina.

De la même façon que chez les hommes, une série de mécanismes sont impliqués dans l'éjaculation et l'orgasme chez les femmes. Tandis que l'éjaculation en elle-même est un acte périphérique, elle est associée à un événement essentiellement central, l'orgasme. L'atteinte d'une fonction peut compromettre l'autre et il est difficile de séparer cette mécanique complexe des questions générales concernant la libido. Les médicaments qui diminuent la libido et la réponse tumescente pourraient également interférer avec l'orgasme et l'éjaculation [7,8].

Malgré cette intrication, depuis l'extension de l'utilisation des ISRS, il est possible de distinguer plus nettement les fonctions érectile et orgasmique. L'effet le plus fréquent des ISRS sur le fonctionnement sexuel chez l'homme comme chez la femme est un retard de l'éjaculation. À côté de cela, il semble qu'il puisse y avoir également une modification de la qualité des orgasmes. Les estimations de la fréquence et de la sévérité avec laquelle ces effets se produisent sont variables, mais les données obtenues lors des essais cliniques suggèrent que plus de 80 % des individus qui prennent des ISRS ou de la clomipramine peuvent ressentir ce type de perturbations.

Lorsqu'ils sont utilisés à hautes doses, les ISRS et la clomipramine peuvent empêcher l'éjaculation chez l'homme et probablement également chez la femme, bien que cela soit moins apparent dans ce second cas. De même, de telles doses peuvent aussi être responsables d'anorgasmie chez la femme et peut-être chez l'homme, même si celui-ci n'en a pas toujours conscience.

Les anorgasmies induites par les médicaments sont améliorées par une série d'antagonistes sérotoninergiques 5HT2, comme la cyproheptadine ou le trazodone, et par la buspirone, un agoniste sérotoninergique 5HT1. Des orgasmes prématurés peuvent aussi affecter les femmes, mais l'étendue du problème est mal connue.

L'arrêt des ISRS peut à l'inverse provoquer des orgasmes spontanés incontrôlables alors que le traitement était prescrit pour une anorgasmie. Les orgasmes spontanés semblent plus fréquents que les éjaculations spontanées, mais dans des proportions qui restent inconnues. Ces orgasmes spontanés peuvent aussi être un effet indésirable du traitement en lui-même chez un faible pourcentage d'utilisateurs. Ces observations contradictoires s'expliquent sans doute par le fait que nous sommes tous fabriqués légèrement différemment. Le même phénomène est décrit, par exemple, chez les personnes qui prennent des bêtabloquants : 90 % d'entre elles auront une diminution de leur rythme cardiaque alors qu'une faible proportion verra au contraire son rythme s'accélérer. Cette augmentation des orgasmes spontanés liée aux ISRS est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, sans que l'on ne sache très bien pourquoi.

Concernant la perte de désir chez les femmes, on assiste à un recours croissant à la testostérone ou de l'apomorphine. Le patch à la testostérone (Intrinsa®) est actuellement disponible sur le marché européen depuis janvier 2007 avec l'indication du trouble du désir sexuel chez la femme ménopausée. Le choix de la testostérone peut sembler étrange, mais la testostérone endogène joue un rôle dans la médiation du désir sexuel chez la femme. Les dosages de la testostérone chez les femmes sont réalisés de plus en plus fréquemment, bien que les taux normaux de testostérone chez la femme soient incertains. Un tel traitement est parfois instauré uniquement

en raison d'un taux supposé trop bas. Des doutes persistent quant aux risques que ces prescriptions font courir aux femmes. Des troubles endocriniens généraux tels que la masculinisation, l'hirsutisme et une raucité de la voix pourraient se produire, mais on ne sait pas si l'apparition de ceux-ci va dépendre du taux de testostérone de départ. La testostérone augmente aussi le désir chez l'homme.

La libido de la femme est soutenue par le désir qu'elle a d'un homme, mais aussi par le désir que suscite le fait d'être désirée. L'effet que la testostérone ou la modification de l'équilibre entre les estrogènes et les androgènes auront sur cette dernière composante reste inconnu.

L'augmentation de la libido et du désir induite par l'apomorphine constatée chez l'homme pourrait aussi exister chez la femme, mais cela n'a jamais été prouvé.

Avant de parler des aphrodisiaques en général et des inhibiteurs de la phosphodiestérase en particulier, un point mérite encore notre attention. L'énorme effort promotionnel qui a accompagné la commercialisation du Viagra® et de ses analogues s'est accompagné d'une tendance à mettre sur un même plan la sexualité féminine en lui supposant les mêmes mécanismes que ceux qui sont à l'œuvre chez l'homme. Cette conception de la sexualité a favorisé l'analyse descriptive des quatre types de dysfonctionnement sexuel décrite plus haut. Mais les tentatives de développer un « Viagra® rose » ont néanmoins échoué, semant le doute sur la mécanique sexuelle des femmes qui pourrait bien être plus complexe que prévu [13]. Une autre hypothèse à envisager est que la sexualité des hommes est peut-être moins simple que ce que l'on pense généralement. Pour prendre un exemple, les différences entre l'éjaculation et l'orgasme évoquées plus haut gagneraient à être investiguées avec plus d'attention.

LES APHRODISIAQUES

Pendant des millénaires, les humains se sont intéressés aux substances qui pouvaient améliorer le fonctionnement sexuel [14]. En général, on s'est plus focalisé sur les substances qui pouvaient augmenter la puissance sexuelle masculine, mais il existe aussi des produits comme la cocaïne qui augmentent l'intérêt pour le sexe sans avoir d'effet sur la puissance sexuelle (voir plus bas). Parmi ces agents, celui qui a été le plus souvent cité comme aphrodisiaque est le ginseng, et plus spécialement la poudre obtenue à partir de la racine, qui pourrait agir en augmentant la libération de noradrénaline.

Un autre aphrodisiaque souvent mentionné est issu de la cantharide, une mouche espagnole dont le principe actif est la cantharidine. Cette poudre de coléoptères séchés est saupoudrée sur le pénis et provoque une érection par une action irritante très déplaisante. Elle peut aussi être consommée oralement et produire, lors de son excrétion par les reins, ce même effet d'irritation sur les voies génito-urinaires qui induit une érection prolongée.

Toute une série d'herbes et de plantes ont été employées comme aphrodisiaques : l'ail, les poireaux, le *khat* (ou *quat* : thé d'Abyssinie), la réglisse et les fruits de mer, notamment les huîtres. Au Japon, on utilise également le *fugu*, de la famille des tétraodons ou poissons globes. On attribue ce type de vertu aux ailerons de

requins en Orient, aux anguilles en Occident et à un mollusque, la conque, dans les Caraïbes. Ces anciens produits ont rapidement été supplantés par le sildénafil (Viagra®). Certaines de ces méthodes traditionnelles pourraient contenir des traces d'inhibiteur de la phosphodiestérase, le principe actif du sildénafil, mais cette question reste à étudier.

La yohimbine

Alors que le ginseng et les cantharides sont des aphrodisiaques bien connus, le produit dont l'efficacité sur l'amélioration des fonctions sexuelles était la mieux démontrée avant l'arrivée du sildénafil (Viagra®) est la yohimbine. Ce composé dérivé de l'écorce d'un arbre, le yohimbe, a une très ancienne réputation d'aphrodisiaque. Son utilisation fut néanmoins découragée en raison des doutes qui subsistaient quant à son efficacité et des risques potentiels liés à son utilisation. Depuis, des études récentes ont montré que deux tiers des hommes éprouvent une amélioration de leur fonction érectile sous yohimbine sans effets indésirables importants [15,16]. Les effets indésirables théoriques sont une augmentation de la pression artérielle ou de l'anxiété. S'ils peuvent apparaître, ils restent néanmoins relativement rares. La réponse serait meilleure dans les cas de dysfonctionnement érectile avec une composante psychogène, mais elle est également présente dans les cas qui sont clairement d'origine organique.

Dans le cas de la yohimbine, l'action bénéfique proviendrait d'un effet combiné sur les récepteurs à noradrénaline et à sérotonine. Elle est à la fois un antagoniste α2-adrénergique et un agoniste S_2. Ces deux systèmes sont impliqués dans le seuil de déclenchement des réponses érectile et éjaculatoire sans être directement responsables des érections. Une action sur les premières peut néanmoins influencer les réponses érectiles.

La trazodone et la cyproheptadine

La trazodone a un profil de fixation aux récepteurs très similaire à la yohimbine et est très largement disponible. Elle a été utilisée dans un premier temps comme antidépresseur. Un de ses effets indésirables bien connus est le priapisme, une érection prolongée (plusieurs heures ou jours). Cet effet peut survenir avec d'autres médicaments psychiatriques. Toute érection qui perdure plus de 3–4 h doit être traitée médicalement. Sans intervention, le pénis risque d'être endommagé par la compression des tissus sous l'effet de la pression sanguine, ce qui peut occasionner des lésions irréversibles et une impuissance définitive. Le traitement du priapisme consiste en une aspiration du sang contenu dans les corps caverneux du pénis avec une seringue, suivie d'une injection d'une substance vasoconstrictive (étiléfrine) pour resserrer les vaisseaux dans cette zone et diminuer l'afflux sanguin.

Un autre effet de la trazodone est passé longtemps inaperçu. En effet, il est apparu à l'usage que de nombreuses personnes, hommes ou femmes, ressentent avec ce produit une augmentation de leur intérêt pour la sexualité.

La cyproheptadine est un composé tricyclique développé dans les années 1950 qui présente un profil semblable. Elle augmente l'appétit et améliore le sommeil, mais n'a pas trouvé de niche commerciale dans les années 1960 en dehors de son utilisation comme substance tonique. Elle semble faciliter l'orgasme.

Le glycéryltrinitrate

Le glycéryltrinitrate (GTN) a été utilisé durant des années pour le traitement de l'angine de poitrine. Jusqu'à récemment, il était disponible sous forme de comprimés que l'on faisait fondre sous la langue pour soulager rapidement une crise d'angor en dilatant les artères coronaires. Une fois dans le corps, le médicament reste actif plusieurs heures et provoque la dilatation d'autres vaisseaux, ce qui peut provoquer des maux de tête.

Pour éviter ce problème, certaines firmes pharmaceutiques ont produit du GTN en gel ou sous forme de patch applicable sur le torse afin de faire pénétrer le produit à travers la peau et de limiter son action à la dilatation des artères coronaires. Une fois la douleur soulagée, le patch peut être décollé. L'application d'un tel patch sur le pénis permet d'obtenir de fortes érections.

À côté de cela, il existe de nombreuses techniques anecdotiques de saupoudrage du pénis par une variété de composés pour obtenir une réponse érectile. Dans ce cas, tout dépend du type de préparation. Le contenu de gélules de dosulépine donne des résultats. Mais les mêmes tentatives effectuées avec de la fluoxétine sont inefficaces et causent des irritations. Il n'est pas toujours facile de distinguer si une substance produit une érection par une action physiologique après absorption transcutanée ou par un effet irritant de contact.

Les traitements intrapéniens

Une façon de contourner les problèmes d'absorption transcutanée est de faire pénétrer des composés directement dans les corps caverneux du pénis. Cette méthode, décrite pour la première fois en 1982, consiste à injecter un produit à l'aide d'une aiguille en piquant sur le côté à 2–3 cm de l'extrémité du pénis. Cette technique est étonnamment peu douloureuse.

Le premier composé utilisé était la papavérine, un dilatateur des muscles lisses, ou une combinaison de papavérine et de phentolamine. Cette dernière augmente la libération de noradrénaline au niveau des terminaisons des nerfs sympathiques. Plus récemment, l'utilisation de prostaglandines E_1, qui sont naturellement présentes dans les tissus sexuels et dont les taux augmentent durant l'activité sexuelle, s'est répandue. Il y aurait moins de risque de priapisme avec ce produit. La préparation la plus utilisée pour le moment est l'alprostadil intracaverneux (Caverject®). Ce produit est un analogue des prostaglandines E_1 qui inhibe les récepteurs adrénergiques $\alpha 1$ dans le pénis.

En dehors du priapisme, les effets indésirables des injections intracaverneuses sont de petits hématomes ou une gêne au point d'injection, ou encore l'apparition de plaques et de nodules dus à la formation de tissu cicatriciel. Celui-ci peut, dans de rares cas [17], proliférer exagérément (cicatrice chéloïde) et entraîner une déformation du pénis.

L'alprostadil a aussi été développé sous une forme qui permet l'insertion d'un fin suppositoire pénien dans l'urètre, 10 min avant l'érection souhaitée. Les effets indésirables dans ce cas sont une irritation, une sensation de brûlure ou un saignement du pénis ainsi qu'un gonflement de la région inguinale ou des jambes. Des vertiges ou des malaises peuvent aussi se produire.

L'utilisation des prostaglandines pour stimuler la fonction érectile suggère qu'à l'inverse, de nombreux analgésiques qui agissent en inhibant la synthèse de

prostaglandines, tels que l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires utilisés pour traiter les douleurs rhumatismales, pourraient être responsables d'une diminution des performances sexuelles. Cette question mériterait d'être étudiée de plus près.

Les inhibiteurs de la phosphodiestérase

Le Viagra® (sildénafil), comme le Valium® ou le Prozac® en leur temps, est un nom de marque déposée qui restera l'emblème d'une époque. La révolution qui s'est opérée n'est pas tant l'accès à un traitement plus efficace des dysfonctionnements sexuels mais l'avènement d'une ère durant laquelle il est devenu possible de parler ouvertement du fonctionnement sexuel et de sa gestion. Le sildénafil (Viagra®) est le premier d'une série d'inhibiteurs de la phosphodiestérase qui ont été récemment mis sur le marché, comme le tadalafil (Cialis®) ou le vardénafil (Levitra®).

Dans le pénis, l'oxyde nitrique, un neurotransmetteur, augmente l'activité du cycle du monophosphate de guanésine (cGMP), qui est responsable de la dilatation des muscles lisses des vaisseaux sanguins péniens.

Les inhibiteurs de la phosphodiestérase ont été mis sur le marché pour traiter l'impuissance masculine, ce qui ne veut pas dire qu'ils n'ont d'effets que sur l'impuissance ou que chez les hommes. L'action particulière du sildénafil a été découverte lors d'une série d'essais cliniques qui visaient à tester son effet vasodilatateur dans l'angine de poitrine, suite aux bons résultats obtenus avec les nitrates tels que le GTN dans cette indication. Les effets sur la sexualité lors de ces études furent remarquables chez des personnes qui ne présentaient aucune plainte concernant leur fonction sexuelle. Le Viagra® a des effets chez la plupart des hommes et sans doute aussi chez les femmes. Il semble avoir des propriétés aphrodisiaques et d'amélioration des performances, mais ne traite pas un désordre biologique. Chez l'homme, les effets cliniques essentiels de ces produits seraient de contrecarrer ce qui pourrait être considéré comme des troubles liés au vieillissement.

Les essais cliniques réalisés chez les femmes dans cette même indication n'ont pas montré de résultats significatifs pour le moment [13]. Ceci nous instruit peut-être plus quant à la nature hétérogène du fonctionnement sexuel de la femme que sur les effets propres aux inhibiteurs de la phosphodiestérase. En revanche, on observe un effet chez des femmes parfois très jeunes souffrant de troubles sexuels causés par un traumatisme durant l'enfance dans le cadre d'un abus sexuel ou par une chirurgie pelvienne. Les réponses chez la femme sont donc d'une nature très différente de celle des hommes.

Ceci étant dit, avec l'arrivée de ces médicaments sur le marché, la pharmacologie sexuelle a largement dépassé les frontières du domaine médical. Des compagnies telles que Pfizer, qui commercialise le Viagra®, commencent à cibler les jeunes hommes ayant des fluctuations normales de leurs fonctions sexuelles en leur promettant des performances exemplaires lors de chaque rapport sexuel [18].

Les effets indésirables les plus fréquents des inhibiteurs de la phosphodiestérase sont des maux de tête, des rougissements de la face, des indigestions ou des lombalgies. Près de 10 % des utilisateurs se plaignent d'une vision altérée des couleurs, comme si tout prenait une teinte bleutée durant quelques heures. Pour certaines personnes se plaignant de dyspepsie, ces médicaments devraient être pris l'estomac vide,

en évitant la consommation concomitante d'alcool, et ne peuvent être associés avec aucun dérivé nitré (médicaments utilisés dans l'angine de poitrine, l'insuffisance cardiaque ou les crises hypertensives). Les effets du sildénafil et du vardénafil durent jusqu'à 5 h et celui du tadalafil jusqu'à 24 h.

LES ANTIAPHRODISIAQUES

Comme il a été décrit plus haut, les œstrogènes antagonisent les effets des androgènes sur la libido. Ils sont parfois administrés pour freiner une libido excessive et problématique. On rencontre parfois, dans la pratique clinique, des hommes auxquels des œstrogènes ont été prescrits par le passé parce qu'on estimait qu'ils se masturbaient trop fréquemment. Ceux-ci ont malheureusement développé dans presque tous les cas une gynécomastie. Durant les années 1960 et 1970, on a aussi vu une tendance à prescrire un antipsychotique tel que le benpéridol pour diminuer les tendances à la promiscuité sexuelle chez certaines jeunes femmes.

Deux produits sont régulièrement prescrits pour des désordres sexuels sévères : la cyprotérone et la médroxyprogestérone. Deux antiandrogènes qui bloquent les récepteurs cérébraux à androgènes. Ils induisent une baisse de la libido, du nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculat, une diminution des capacités érectiles et une capacité moindre à atteindre l'orgasme. On a prétendu qu'ils ne produisaient pas de féminisation visible, ce qui est contredit par l'observation clinique. Leur utilisation est strictement limitée aux hommes ayant commis des délits sexuels (castration chimique). La cyprotérone aurait aussi la propriété de permettre la résolution de délires érotomaniaques chez les femmes. Cette découverte sème le trouble sur la distinction entre les composantes physiques ou sociales dans le domaine sexuel. D'autres produits ont des effets comparables sur la libido, comme par exemple les médicaments utilisés dans l'hypertrophie prostatique, tels que le finastéride.

Les hormones stéroïdiennes telles que le cortisol sont apparentées aux hormones sexuelles et tout particulièrement aux estrogènes. Les effets indésirables fréquents des traitements par stéroïdes sont une chute de la libido et une galactorrhée.

Certains diurétiques sont aussi apparentés aux hormones stéroïdiennes. La spironolactone (Aldactone®), en particulier, peut être responsable d'une chute de la libido. Tous les diurétiques peuvent causer des problèmes sexuels chez 5 % de leurs utilisateurs. Étant donné que les autres agents antihypertenseurs tels que le propranolol ou ceux ayant une action centrale tels que la clonidine ou l'α-méthyldopa peuvent également induire des problèmes sexuels, on peut considérer que ces derniers sont une complication potentielle de la plupart des traitements de l'hypertension.

Les antihistaminiques semblent aussi avoir un effet inhibiteur sur les fonctions sexuelles. Ceci pourrait être dû au fait que la plupart de ces produits sont de puissants inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et ont tous les mêmes effets que les ISRS tels que le retard d'éjaculation, la chute de la libido, l'irritabilité et l'idéation suicidaire.

Les médicaments anti-ulcéreux, la cimétidine (Tagamet®) et la ranitidine (Zantac®), diminueraient la lubrification vaginale, augmenteraient le volume des seins chez les hommes comme chez les femmes et diminueraient la libido de façon générale.

LES DYSFONCTIONNEMENTS SEXUELS PERMANENTS INDUITS PAR LES ISRS

Si la nouvelle brèche ouverte par la pharmacologie sexuelle est un des grands changements apparus depuis la première édition de ce livre, une des découvertes les plus récentes dans ce domaine a été la prise de conscience d'un nouveau risque : les dysfonctionnements sexuels permanents induits par les ISRS (DSPI), que les firmes pharmaceutiques ont du mal à reconnaître. Durant les 5 dernières années, les premiers cas de personnes souffrant de troubles sexuels persistants à l'arrêt des ISRS ont commencé à être décrits. Ce problème recouvre une diminution de la libido, une anesthésie génitale, des difficultés pour éjaculer ou pour atteindre l'orgasme ou pour qu'il soit d'une bonne qualité, ainsi que toute autre altération du fonctionnement sexuel. Ce syndrome apparaît typiquement pendant la durée du traitement, autant chez les hommes que chez les femmes, et peut persister pendant une très longue période après l'arrêt du traitement.

Les informations les plus pertinentes sur ce sujet sont fournies actuellement par des sites Internet tels que Wikipédia. Sur d'autres sites, toute une série de remèdes sont proposés, qui se basent sur l'hypothèse d'un déséquilibre biochimique concernant l'un ou l'autre neurotransmetteur. Mais ce type d'approche n'a pas de sens et n'est d'aucune aide dans le cas présent. Tout porte à croire que la solution à ce problème sera trouvée de façon empirique, comme lorsqu'on a constaté que les benzodiazépines étaient le meilleur traitement du syndrome neuroleptique malin (voir le chapitre 3).

Certaines personnes cherchent désespérément à améliorer leur situation en tentant n'importe quoi et aggravent encore leur problème. Les forums de discussion concernant ce problème sont généralement peuplés de gens chez qui ces symptômes sont persistants. Ceux qui s'en sortent n'y participent plus, ce qui peut donner une mauvaise estimation de la durée du problème et des chances de rémission. Un certain nombre de personnes vont récupérer complètement mais d'autres vont voir ces difficultés se maintenir durant plus d'une année.

La cause de ces DSPI est inconnue, mais certaines observations lors des premiers essais de la fluoxétine sur les animaux ont montré un risque potentiel d'atrophie des gonades [19]. Si cela se révèle également vrai chez les humains, nous pourrions supposer que ce mécanisme est à l'origine de ce syndrome.

Si l'on tient compte de ce qui vient d'être décrit, les conséquences de l'utilisation des ISRS chez des enfants prépubères ou chez des adolescents sont plus que préoccupantes.

APPENDICE 20.1

Questionnaire concernant le fonctionnement sexuel masculin

Les traitements médicamenteux en cours

1 2 3 4

Entourez les options qui s'appliquent à vous.

1. **Avez-vous eu une quelconque modification de votre désir sexuel récemment ?**
   Une augmentation – Une diminution – Aucun changement
   S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?
   Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé
   S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
   Non – Peut-être – Certainement

2. **Récemment, avez-vous eu des fantasmes sexuels ?**
   Plus souvent qu'avant – Moins souvent qu'avant – Autant qu'avant
   S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?
   Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé
   S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
   Non – Peut-être – Certainement

3. **À quel point un matériel sexuellement explicite vous excite-t-il ces derniers temps ?**
   Plus qu'avant – Moins qu'avant – Autant qu'avant
   S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?
   Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé
   S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
   Non – Peut-être – Certainement

4. **Les érections peuvent être plus ou moins vigoureuses et prolongées. Comment sont vos érections récemment ?**
   Meilleure et de plus longue durée qu'auparavant – Plus faible et de plus courte durée qu'auparavant – Inchangée
   S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?
   Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé
   S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
   Non – Peut-être – Certainement

5. **Des érections nocturnes se produisent fréquemment durant la nuit. Est-ce que cela vous est arrivé récemment ?**
   Plus fréquemment – Moins fréquemment – Autant avant – Je ne sais pas
   S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?

Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé
S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
Non – Peut-être – Certainement

6. **Le problème le plus banal, c'est quand l'orgasme survient trop vite. Est-ce que cela vous est arrivé récemment ?**
   Plus fréquemment – Moins fréquemment – Autant qu'avant
   S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?
   Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé
   S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
   Non – Peut-être – Certainement

7. **Un autre problème est la difficulté à atteindre l'orgasme. Est-ce que cela vous est arrivé récemment ?**
   Plus fréquemment qu'avant – Moins fréquemment qu'avant – Autant qu'avant
   S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?
   Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé
   S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
   Non – Peut-être – Certainement

8. **Vous pouvez parfois ressentir un orgasme normal mais sans éjaculer et observer que vos urines sont plus troubles que d'habitude. Est-ce que cela vous est arrivé récemment ?**
   Plus fréquemment qu'avant – Moins fréquemment qu'avant – Autant qu'avant – Ne sait pas
   S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?
   Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé
   S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
   Non – Peut-être – Certainement

9. **Combien de fois vous êtes-vous masturbé récemment ?**
   Moins qu'avant – Plus souvent qu'avant – Autant qu'avant
   S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?
   Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé
   S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
   Non – Peut-être – Certainement

10. **Quel niveau de plaisir atteignez-vous durant les orgasmes que vous avez eus ces derniers temps ?**
    Plus de plaisir qu'avant – Moins de plaisir qu'avant – Pas de changement
    S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?
    Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé

S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
Non – Peut-être – Certainement

11. **Des orgasmes peuvent survenir spontanément (sans raison apparente). Cela vous est-il arrivé récemment ?**
Pas plus souvent qu'avant – Pour la toute première fois
S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?
Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé
S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
Non – Peut-être – Certainement

12. **Comment compareriez-vous votre désir sexuel avec celui des autres ?**
Un désir sexuel plus fort que la moyenne – Un désir sexuel plus faible que la moyenne – Un désir sexuel dans la moyenne

13. **Comment décririez-vous votre intérêt pour le sexe en comparaison avec celui des autres ?**
Je suis plus intéressé que les autres par le sexe – Je suis moins intéressé que les autres par le sexe – Je suis autant intéressé que les autres par le sexe

14. **Si vous éprouvez des changements dans votre vie sexuelle à cause d'un médicament, envisageriez vous de l'arrêter ?**
Oui – Non

APPENDICE 20.2

Questionnaire concernant le fonctionnement sexuel féminin

Le traitement médicamenteux en cours

1 2 3 4

Entourez les options qui s'appliquent à vous.

1. **Avez-vous eu une quelconque modification de votre désir sexuel récemment ?**
Une augmentation – Une diminution – Aucun changement
S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?
Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé
S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
Non – Peut-être – Certainement

2. **Avez-vous eu de nombreuses rêveries de type sexuel récemment ?**
Plus souvent qu'avant – Moins souvent qu'avant – Autant qu'avant
S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?
Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé

S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
Non – Peut-être – Certainement

3. **À quel point un matériel sexuellement explicite vous excite-t-il ces derniers temps ?**
   Plus qu'avant – Moins qu'avant – Autant qu'avant
   S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?
   Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé
   S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
   Non – Peut-être – Certainement

4. **La lubrification de votre vagin est un signe habituel d'intérêt pour la sexualité. À quelle fréquence cela vous est-il arrivé récemment ?**
   Plus souvent qu'avant – Moins souvent qu'avant – Autant qu'avant
   S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?
   Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé
   S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
   Non – Peut-être – Certainement

5. **Les rapports sexuels sont parfois douloureux. À quel point le sont-ils récemment ?**
   Plus douloureux qu'avant – Moins douloureux qu'avant – Comme d'habitude
   S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?
   Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé
   S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
   Non – Peut-être – Certainement

6. **Il est parfois difficile d'atteindre l'orgasme. Avez-vous rencontré un tel problème récemment ?**
   Plus fréquemment qu'avant – Moins fréquemment qu'avant – Autant qu'avant
   S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?
   Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé
   S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
   Non – Peut-être – Certainement

7. **Les orgasmes procurent en général du plaisir. Ce plaisir peut néanmoins être variable. Quel plaisir avez-vous retiré de vos orgasmes récemment ?**
   Plus agréables qu'avant – Moins agréables qu'avant – Inchangé
   S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?
   Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé
   S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
   Non – Peut-être – Certainement

8. **Des orgasmes peuvent survenir spontanément (sans raison apparente). Cela vous est-il arrivé récemment ?**
   Pas plus souvent qu'avant – Pour la toute première fois
   S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?
   Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé
   S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
   Non – Peut-être – Certainement

9. **Combien de fois vous êtes-vous masturbée récemment ?**
   Moins qu'avant – Plus souvent qu'avant – Autant qu'avant
   S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?
   Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé
   S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
   Non – Peut-être – Certainement

10. **Avez-vous remarqué une modification de la taille ou de la consistance de vos seins récemment qui excéderait les fluctuations normales liées à vos menstruations ?**
    Augmentation de taille – Augmentation de leur souplesse – Diminution de la taille – Durcissement – Pas de changement de taille – Pas de changement de consistance
    S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?
    Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé
    S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
    Non – Peut-être – Certainement

11. **Vos règles ont-elles la même régularité qu'auparavant ?**
    Moins régulières – Moins fréquentes – Plus fréquentes – Inchangées
    S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?
    Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé
    S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
    Non – Peut-être – Certainement

12. **Les douleurs liées à vos menstruations ont-elles changé récemment ?**
    Augmentées – Diminuées – Inchangées
    S'il y a eu un changement récemment, cela vous dérange-t-il ?
    Pas du tout – Un peu – Nettement dérangé – Extrêmement dérangé
    S'il y a eu un changement, pensez-vous qu'il soit dû à un médicament que vous prenez ?
    Non – Peut-être – Certainement

13. **Comment compareriez-vous votre désir sexuel avec celui des autres ?**
    Un désir sexuel plus fort que la moyenne – Un désir sexuel plus faible que la moyenne – Un désir sexuel dans la moyenne

14. **À quel point appréciez-vous le sexe en comparaison avec les autres personnes ?**
    Je l'apprécie plus – Je l'apprécie moins – Je l'apprécie au même point que les autres

15. **Si vous éprouvez des changements dans votre vie sexuelle à cause d'un médicament, envisageriez-vous de l'arrêter ?**
    Oui – Non

Références

1. Kolodny R.C., Masters W.H., Johnson V.E. Textbook of sexual medicine. Boston, MA: Little Brown; 1979.
2. Kuhn R. The treatment of depressive states with G22355 (imipramine hydrochloride). Am J Psychiatry 1958; 115: 455–464.
3. Kramer P. Listening to Prozac. New York: Viking; 1993.
4. Kafka M.S. Sexual impulsivity. In: Hollander E., Stein D., éds. Impulsivity and aggression. Chichester: John Wiley; 1995. p. 201–228.
5. Berman J., Berman L. For women only. New York: Henry Holt; 2000.
6. Lloyd E. The case of the female orgasm. Bias in the science of evolution. Cambridge: Harvard University Press; 2005.
7. Segraves R.T. Effects of psychotropic drugs on human erection and ejaculation. Arch Gen Psych 1989; 46: 275–284.
8. Sullivan G., Lukoff D. Sexual side effects of antipsychotic medication: Evaluation and interventions. Hosp Comm Psychiatry 1990; 41: 1238–1241.
9. Tiefer L. Sexology and the pharmaceutical industry: the threat of co-aptation. J Sex Res 2000; 37: 273–283.
10. Tiefer L. The «consensus» conference on female sexual dysfunction: Conflicts of interest and hidden agendas. J Sex Marital Ther 2001; 27: 227–236.
11. Tiefer L. Female sexual dysfunction: a case study of disease mongering and activist resistance. PLoS Medicine 3: e170. DOI: 10.1371/jnal.pmed.0030178.
12. Moynihan R. The making of a disease: female sexual dysfunction. BMJ 2003; 326: 45–47.
13. Loe M. The rise of Viagra. How the little blue pill changed sex in America. New York: New York University Press; 2004.
14. Meyer C. Herbal aphrodisiacs from world sources. Glenwood, IL: Meyerbooks; 1986.
15. Reid K., Surridge D., Morales A., et al. Double-blind trial of yohimbine in treatment of psychogenic impotence. Lancet 1987; i: 421–422.
16. Riley A.J., Goodman R.E., Kellett J.M., et al. Double blind trial of yohimbine hydrochloride in the treatment of erection inadequacy. Sex Marital Ther 1989; 4: 17–26.
17. Kirby R.S. Impotence: diagnosis and management of male erectile dysfunction. BMJ 1994; 308: 957–961.
18. Lexchin J. Bigger and better: how Pfizer redefined erectile dysfunction. PLoS Medicine 3: e170. DOI: 10.1371/jnal.pmed.0030132.
19. Hines R.N., Adams J., Buck G.M., et al. NTP-CERHR Expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of fluoxetine. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2004; 71: 193–280.

CHAPITRE

21

La dépendance physique de type 1

- Introduction 238
- Les symptômes «rebond» et les réactions au sevrage 238
- Éléments de physiologie cérébrale 239
- La tolérance 240
- Syndrome de sevrage 242

INTRODUCTION

Les questions de sevrage et de dépendance ont déjà été abordées à plusieurs reprises dans ce livre. Ce sont là des questions qui préoccupent tout utilisateur de médicaments psychiatriques.

Il est habituel d'opérer une distinction entre la dépendance physique et la dépendance psychologique. La dépendance physique est un état qui implique l'apparition d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du produit. L'exemple classique est celui du delirium tremens causé par l'arrêt de l'alcool ou le syndrome de sevrage typique des opiacés. Ce sont des symptômes physiques intenses tels que des douleurs musculaires, des tremblements, des sueurs, des céphalées, de palpitations et parfois des convulsions avec des risques de décès dans le cas de l'alcool. La dépendance psychologique, par contraste, a souvent été considérée comme d'origine purement psychogène, sans implication de la physiologie cérébrale. Elle est responsable des symptômes de manque qui conduisent les individus dépendants à reconsommer le produit malgré le fait qu'ils aient déjà traversé les souffrances du sevrage qu'on imaginerait susceptibles de dégoûter à vie toute personne raisonnable.

Ces anciennes théories n'ont plus cours actuellement. Avant de décrire les implications des recherches plus récentes, nous devons exclure un type de dépendance qui survient avec un grand nombre de substance et qui est habituellement sans conséquence.

LES SYMPTÔMES «REBOND» ET LES RÉACTIONS AU SEVRAGE

Nombreux sont les médicaments dont l'arrêt peut s'accompagner d'un effet rebond. Ceci s'explique par le fait que les récepteurs bloqués par des substances antagonistes

deviennent hypersensibles au moment de l'arrêt. Quand ces produits ne sont plus administrés, ces récepteurs sont inondés par les neurotransmetteurs naturels, ce qui produit une réponse intense. Le retour à la normale peut prendre de 48 à 72 h.

Ce phénomène rebond peut être observé avec des bêtabloquants tels que le propranolol et s'accompagner de palpitations, de sueurs et de rougissement du haut du corps (« *flushing* »). L'effet rebond lié aux anticholinergiques donne des insomnies, des nausées ou des vomissements. Ces symptômes sont sans gravité et disparaissent rapidement sans séquelles.

Ceci a toujours été considéré comme nettement distinct de la dépendance physique que l'on observe dans les syndromes de sevrage floride liés à l'arrêt d'alcool, des barbituriques, des benzodiazépines ou des opiacés. Le plus dangereux de tous ces produits étant de loin l'alcool dont le sevrage, sous forme d'un delirium tremens, peut être mortel. Les cas de delirium sont devenus rares chez les patients alcoolodépendants, même si certaines personnes ayant connu de forts tremblements, des crises d'épilepsie ou des hallucinations pensent avoir vécu un delirium.

Le sevrage le moins grave est probablement celui lié à l'arrêt des opiacés. Bien qu'il ait la réputation la plus effrayante, il n'est jamais mortel – sauf dans certains cas d'excès de zèle médical [1]. Entre les deux se situe le sevrage des benzodiazépines et des barbituriques, qui peut induire un delirium et des crises d'épilepsie mais n'est pas mortel. L'arrêt des benzodiazépines ne s'accompagne d'un sevrage prononcé que chez des individus prédisposés consommant ce type de produit à hautes doses pendant de longues périodes.

Dans le chapitre 23 seront décrits les syndromes de sevrage occasionnés par l'arrêt des antidépresseurs et des antipsychotiques. Les firmes pharmaceutiques ont tenté d'assimiler ces symptômes à des effets rebond alors qu'en réalité il n'en est rien. Ils sont aussi très différents du syndrome de sevrage lié à l'alcool, qui ne pose de difficultés que durant 2 ou 3 semaines, alors que celui des antidépresseurs et des antipsychotiques peut durer beaucoup plus longtemps. Les firmes ont également tenté de proposer une nouvelle terminologie telle que « syndrome d'arrêt » (« *discontinuation syndromes and symptoms on stopping* » [SoS]) pour distinguer cette forme de syndrome de sevrage (voir pour plus de détails le chapitre 23).

ÉLÉMENTS DE PHYSIOLOGIE CÉRÉBRALE

Pour comprendre les syndromes de sevrage, il est nécessaire de connaître quelques éléments de la physiologie cérébrale. En 1954, Marthe Voght découvrait la noradrénaline dans les cellules cérébrales. Ce fut la première démonstration de l'existence de neurotransmetteurs dans le cerveau et donc la possibilité d'une transmission chimique alors que, jusque-là, on ne connaissait que la transmission électrique. En 1964, on mit en évidence le fait que les neurones contenant de l'adrénaline formaient un système prenant racine dans les parties les plus primitives du cerveau, le pont et la medulla oblongata. Celles-ci sont responsables des fonctions vitales telles que la respiration, l'activité cardiaque et l'éveil. Le noyau des neurones contenant de la noradrénaline est appelé le locus cœruleus (la « tache bleue » en latin) parce que ces neurones ont une coloration bleutée.

Ce système s'étend vers d'autres zones du paléocortex jusqu'au cortex cérébral. Il chemine en parallèle avec un autre système, le système du raphé, dont la sérotonine (5HT) est le neurotransmetteur. Ces deux systèmes fonctionnent de façon complémentaire. Le système noradrénergique éveille, le système sérotoninergique endort. En plus de son implication de contrôle dans le sommeil, la respiration et le fonctionnement cardiaque, le locus cœruleus joue un rôle dans la vigilance et nous tient en alerte vis-à-vis de tout ce qui se déroule autour de nous ou en nous (comme une vessie pleine, par exemple) et qui peut représenter un intérêt ou une menace potentielle. C'est par ce biais qu'il participe au phénomène de l'anxiété, qui est un état d'hypervigilance dans lequel nous sommes prêts à nous battre ou à fuir.

C'est l'interférence avec ces systèmes qui produit les réactions de sevrage des opiacés citées plus haut. La dépendance à l'alcool et aux barbituriques est également en partie explicable de cette façon. Avant de décrire le mécanisme plus en détail, un autre phénomène lié à l'utilisation des drogues doit être considéré : la tolérance.

LA TOLÉRANCE

Pour un certain nombre de substances psychoactives, il est nécessaire d'augmenter les doses avec le temps pour maintenir le même effet. Par exemple, une dose de 100 mg de morphine peut induire une dépression respiratoire mortelle chez quelqu'un qui n'y est pas habitué alors que les consommateurs chroniques peuvent supporter des doses de 4 000 mg sans dépression respiratoire [2,3].

Ce phénomène est ce que l'on nomme la « tolérance ». C'est aussi ce qui explique le fait que l'effet sédatif des benzodiazépines se dissipe avec le temps. L'alcool également doit être pris à des doses croissantes pour produire les mêmes effets. La même chose se produit avec les antidépresseurs et les antipsychotiques, raison pour laquelle l'effet de bouche sèche s'estompe avec le temps. Nous aborderons, plus tard dans cette section, la question de savoir si cette tolérance concerne également les effets centraux, c'est-à-dire les effets recherchés.

Les premières tentatives visant à expliquer le phénomène de tolérance se sont basées sur un des aspects du métabolisme des barbituriques. Tout comme pour la morphine, les barbituriques peuvent être pris à des doses sans cesse croissantes parce que le patient s'y habitue au fur et à mesure. Ce que l'on observe, c'est que le niveau d'enzymes responsables de la destruction des barbituriques dans le foie augmente en présence de cette substance. Dès lors, la quantité de substances consommées doit probablement être augmentée afin de maintenir le produit à son taux de départ. L'hypothèse développée était alors que le développement d'une telle tolérance était la cause du syndrome de sevrage.

Des facteurs comparables, pensait-on, devaient intervenir dans la tolérance et la réaction de sevrage aux opiacés, à l'alcool et aux benzodiazépines. Actuellement, il semble que ce mécanisme ne soit pas seul en cause dans le phénomène de tolérance et que l'apparition de celui-ci n'est pas clairement en relation avec les réactions de sevrage. Par exemple, une tolérance peut se développer avec un grand nombre de substances telles que la cocaïne, la caféine, le LSD et beaucoup d'autres alors qu'elles n'entraînent pas de réactions de sevrage lors de l'arrêt. Par ailleurs, la tolérance n'est

pas purement physiologique, mais implique aussi des processus d'apprentissage. En effet, on peut observer le même type de phénomène chez les gens qui vivent dans un quartier bruyant ou à côté d'une ligne de chemin de fer. Alors que les premières expositions au bruit peuvent être assourdissantes, dans les jours qui suivent, elles finissent par passer inaperçues à moins qu'un camion ne fasse trembler les vitres ou que le conducteur de train n'actionne sa sirène. La personne est devenue tolérante au bruit. Il n'est pas nécessaire de recourir à des hypothèses impliquant une modification du taux d'enzymes ou des récepteurs neuronaux particuliers pour comprendre ce phénomène. Le cerveau a simplement appris à ne plus prêter attention à ces événements particuliers.

Ce mécanisme fait partie de nos mécanismes de survie. Les organismes vivants prennent en compte les nouveaux événements jusqu'à ce qu'il ait pu évaluer dans quelle mesure ils constituent une menace. Lorsqu'ils sont considérés comme inoffensifs, ils passent à l'arrière-plan. En revanche, si l'organisme n'est pas certain de ce qui est en train de se passer, la vigilance reste de mise et tous les processus qui participent à la compréhension de l'événement restent activés. Les médicaments font, en quelque sorte, partie de ces événements. De la même façon qu'un bruit intense ou qu'un événement visuel inhabituel, ils modifient le milieu interne. Tant que ce changement est nouveau et sa signification incertaine, les animaux de laboratoire et les êtres humains y réagissent sensiblement, mais si les administrations répétées du produit se révèlent inoffensives, les réactions vont s'émousser progressivement.

L'événement susceptible d'entraîner une réaction est rarement aussi simple qu'un bruit intense, mais se rapproche plus du contexte dans lequel le bruit se produit. Dans leur environnement naturel, les animaux confrontés à de nouveaux sons, scènes ou odeurs ne réagissent pas uniquement à ces stimuli mais à tous les éléments contextuels. La question n'est pas uniquement de déterminer si la bête qui a émis le son étrange est dangereuse ou pas mais plutôt si l'environnement dans lequel cela s'est produit est suffisamment sûr. Ou, à un autre moment, elle peut être : « Je tenais pour certain ce qui est en train de se passer autour de moi mais en fait il semble que je n'en sois plus si sûr. »

Ce qui vient d'être dit s'applique également aux médicaments. Dans les recherches sur l'animal, celui-ci réagira à une substance en fonction de ce qu'il perçoit de son environnement. Par exemple, la morphine a un effet analgésique chez les animaux mais une forte interaction a été constatée entre le contexte dans lequel le médicament est pris et le niveau d'analgésie qui est atteint. Si l'analgésie est testée jour après jour dans la même situation expérimentale, il faudra augmenter progressivement les doses chaque jour pour conserver un même niveau d'analgésie. En revanche, si l'environnement varie, la quantité de morphine nécessaire sera moindre. La tolérance à des doses plus fortes peut être ramenée à un niveau plus bas, en tout cas partiellement. Les changements de contexte semblent avoir pour effet que l'animal ne perçoit plus les modifications induites par le médicament comme une information superflue qui peut être laissée de côté en toute sécurité.

Les consommateurs d'alcool ou de drogues connaissent bien ce phénomène. Boire de l'alcool dans un environnement particulier à un certain moment de la journée, par exemple dans un lieu habituel, le soir, permet de boire de grandes quantités d'alcool

sans avoir d'inconvénients tels que des troubles de la coordination et un langage désarticulé. En revanche, un excès d'alcool lors d'un déjeuner d'affaire ou le matin peut perturber nettement notre comportement.

SYNDROME DE SEVRAGE

Ces considérations sur le développement de la tolérance n'expliquent pas pourquoi certaines substances sont responsables de syndrome de sevrage. Ne pas entendre passer le train auquel je me suis habitué près de ma fenêtre n'est pas supposé me plonger dans un état de delirium. La tolérance pourrait néanmoins jouer un certain rôle, puisque tous les produits dont le sevrage s'accompagne de symptômes physiques induisent aussi une tolérance, mais cette explication ne suffit pas.

Pour ce qui est de l'alcool et des opiacées, un autre mécanisme est concerné. En effet, ces produits compromettent les fonctions des systèmes locus cœruleus-raphé. Une sérieuse altération du fonctionnement du locus cœruleus peut entraîner la mort. Ce système, comme il a été décrit plus haut, est impliqué dans la maintenance de fonctions vitales telles que la respiration, la régulation de la température et de la pression sanguine. Ces fonctions ne peuvent pas être interrompues et si une substance risque d'avoir cet effet, elle doit être contrecarrée. Pour ce faire, le locus cœruleus s'adapte à la menace en augmentant son activité.

Lorsque l'effet dépresseur de la morphine ou de l'alcool est levé par l'arrêt de leur consommation, le locus cœruleus reste en état d'hyperactivité et c'est ce qui constitue le cœur du syndrome de sevrage, avec des symptômes tels que l'hyperventilation, l'hyperthermie et l'augmentation de la pression sanguine. Face à ces événements internes, l'interprétation correcte de ce qui se déroule dans l'environnement extérieur est compromise, voire impossible, tel qu'on peut l'observer dans le delirium.

LA DÉSINTOXICATION DE L'ALCOOL

La gestion actuelle du syndrome de sevrage de l'alcool se fait habituellement en prescrivant du diazépam, de la chlordiazépoxide pour supprimer les manifestations de sevrage. Le fonctionnement du locus cœruleus retourne à la normale après 1 à 2 semaines de sevrage.

Il a été décrit que la clonidine ou les inhibiteurs des canaux calciques pourraient aussi être utiles, mais puisque l'utilisation des tranquillisants mineurs est sûre et la méthode bien établie, ces autres agents ne sont guère utilisés.

Un certain nombre d'études ont été réalisées avec des personnes alcoolodépendantes qui, une fois sevrées, ont reçu soit de la naltrexone, soit un placebo. Elles ont montré que les personnes sous naltrexone ont moins de chance de rechuter [4]. Le mécanisme en cause est inconnu. On ne sait pas non plus si cet effet se retrouve dans tous les cas de dépendance à l'alcool ou dans un sous-type particulier. Une autre substance, l'acamprosate, semble aussi diminuer le taux de rechute (voir le chapitre 22).

LA DÉSINTOXICATION DES OPIACÉS

Les opiacés ont un effet dépresseur sur la fonction du locus cœruleus plus direct que l'alcool ou les benzodiazépines. De ce fait, on a supposé que la clonidine qui diminue l'activité du locus cœruleus atténuerait les symptômes de sevrage des opiacés, ce qui est le cas. La clonidine a été remplacée récemment par la loféxidine, un agent apparenté. Ces produits apportent un certain bénéfice mais ne suppriment pas complètement ces symptômes.

Il y a quelques années, il y a eu une tendance à combiner la clonidine avec des antagonistes des opiacés tels que la naloxone ou la naltrexone [6,7] qui déclenche le sevrage beaucoup plus rapidement chez les consommateurs d'opiacés. Leur utilisation permet de diminuer la durée de la désintoxication. Toute la procédure ne dure que quelques heures, bien que des symptômes résiduels puissent se maintenir pendant quelques jours. Cette méthode a été abandonnée parce qu'il est apparu clairement que la gestion du manque («*craving*») après la désintoxication est un aspect bien plus important que le syndrome de sevrage en lui-même.

LA DÉSINTOXICATION DES BARBITURIQUES ET DES BENZODIAZÉPINES

Dans les cas de sevrage de barbituriques, on remplace le produit par des benzodiazépines et on diminue progressivement les doses selon le protocole décrit au chapitre 10.

Dans le cas des benzodiazépines, le même protocole est utilisé de façon standard en pratique malgré le développement d'un antagoniste des benzodiazépines, le flumazénil, qui peut permettre un sevrage plus rapide.

LA DÉSINTOXICATION DES ANTIDÉPRESSEURS ET DES ANTIPSYCHOTIQUES

La désintoxication des antidépresseurs et des antipsychotiques est décrite dans le chapitre 23.

CHAPITRE

22

La dépendance physique de type 2

- Introduction 244
- L'état de manque (« *craving* ») 245
- La sensibilisation comportementale 245
- Les appétences 246
- La gestion pharmacologique des appétences 247
- Les facteurs psychologiques liés à l'abus de substances 249
- La désinhibition 250

INTRODUCTION

En 1954, Olds et Milner découvraient ce qui semblait être le « centre du plaisir » dans le cerveau [8]. L'expérience réalisée consistait à implanter des électrodes dans certaines zones du cerveau et à laisser des rats les stimuler par eux-mêmes en appuyant sur un levier activant un courant électrique. Dans la plupart des zones du cerveau, ces stimuli ne donnaient rien de significatif mais dans d'autres, en revanche, ils déclenchaient une sensation de plaisir. Les rats pratiquaient cette autostimulation au point que si on les laissait faire, ils délaissaient leurs activités, et ce d'autant plus que leur environnement était pauvre en autres sources d'intérêt.

Comme nous l'avons vu précédemment, cette même année, la noradrénaline fut mise en évidence dans le cerveau puis, en 1959, une deuxième catécholamine, la dopamine, fut identifiée. Cette dernière découverte permit de comprendre l'étiologie de la maladie de Parkinson, dans laquelle ce neurotransmetteur est déficient, et de mettre au point un traitement qui permet d'en diminuer les symptômes, la L-dopa, un précurseur de la dopamine.

Il fut alors possible d'établir une cartographie des neurones contenant de la dopamine dans le cerveau. Ceux-ci se concentrent dans une zone discrète, le tegmentum ventral. Une partie de ces neurones ne contrôlent que des zones purement motrices du cerveau et constituent le système nigrostriatal. La perte de neurones dans cette région est à l'origine de la maladie de Parkinson.

Les autres neurones à dopamine s'étendent vers les zones les plus hautes du mésencéphale et des aires corticales. Ils jouent un rôle central dans les apprentissages par renforcements positifs. Ceux-ci se font chez un animal par des récompenses sous forme de stimuli biologiquement importants tels que de la nourriture ou un partenaire sexuel potentiel.

Le système du tegmentum ventral est associé aux mécanismes du plaisir découvert par Olds et Milner. Depuis cette époque, cependant, le tableau s'est fortement complexifié. Il semble actuellement qu'il n'y ait pas un unique « centre du plaisir » dans le cerveau, mais des zones du cerveau qui répondent à des signaux familiers par une sensation de plaisir et à des signaux non familiers par du déplaisir. Le plaisir est en partie lié à l'aspect familier du message qui a été relayé à travers le système.

L'ÉTAT DE MANQUE (« *CRAVING* »)

Pour quelles raisons tant de consommateurs d'alcool ou d'opiacés rechutent-ils après une désintoxication ? Si la peur du sevrage était un facteur suffisamment puissant pour être à l'origine d'un abus chronique, on pourrait s'attendre à ce que quiconque ayant un minimum de volonté puisse s'abstenir de reconsommer. Quelle perversité ou quelle impulsion autodestructrice provoque la reprise de cette consommation ?

Habituellement, la réponse à cette question reposait sur la distinction entre la dépendance physique et la dépendance psychologique. Le seconde était souvent considérée comme un état psychique qui trouvait son origine dans de profondes difficultés psychologiques. L'hypothèse était que le réel problème dans la toxicomanie était une affaire de structure de personnalité.

Alors qu'il est relativement facile, avec des techniques actuelles, de sevrer des patients dépendants, il est beaucoup plus difficile de maintenir l'abstinence.

Si on leur demande pourquoi ils reconsomment, il répondent en général que cela procède d'un état de manque insupportable (« *craving* »). Cette notion a souvent été associée à un caractère dépravé, à une faiblesse morale ou à une certaine perversité justifiant l'opprobre social envers les abuseurs chroniques de substances. Les résultats des recherches actuelles vont à l'encontre de cette vision du problème [9].

Il apparaît de plus en plus évident que cet état de manque est sous-tendu par une réalité physique qui serait en fait une dépendance physique d'une autre sorte. Un argument qui plaide en faveur de cette hypothèse est que toutes les drogues susceptibles d'être consommées de manière abusive ne causent pas de « *craving* ». La cocaïne, les amphétamines, la nicotine et l'alcool en sont responsables mais la LSD, la phencyclidine, les drogues psychédéliques en général ainsi que les benzodiazépines, les antidépresseurs et les antipsychotiques ne créent pas ce type de problème.

LA SENSIBILISATION COMPORTEMENTALE

L'expérimentation sur les effets des drogues nous apprend que l'administration répétée de certaines substances ne mène pas à une tolérance mais, à l'inverse, produit l'effet opposé, même lorsque l'environnement reste constant. En miroir de la tolérance, dans ce cas, le maintien d'un environnement constant facilite une augmentation continue de la réponse à certaines substances.

Ce phénomène est appelé « sensibilisation comportementale » [3,10]. Certaines drogues peuvent l'induire, d'autres non. La morphine, par exemple, est capable de mener à la fois à de la tolérance ou à de la sensibilisation chez le même animal.

Celui-ci développe une tolérance à certains effets de la morphine tels que l'analgésie et une sensibilisation à d'autres comme, par exemple, la sensation de plaisir, qui augmente au fur et à mesure des prises.

Les expériences initiales montraient que la morphine provoquait une inactivité comportementale et une sensation désagréable. Les animaux reliés par des électrodes implantées dans ce que l'on a appelé les centres du plaisir du cerveau étaient moins enclins à s'autostimuler quand de la morphine leur était administrée. Cela va à l'encontre de la croyance populaire que la prise de morphine serait accompagnée d'une sensation agréable. Dans les faits, on peut d'ailleurs constater que la plupart des gens qui en prennent pour la première fois vivent une expérience désagréable.

Les expérimentations qui ont été réalisées par la suite ont démontré que la morphine devient de plus en plus agréable lorsque les consommations se répètent. L'exposition chronique à la morphine en expérimentation animale provoque une augmentation de l'activité et de l'autostimulation. Ce qui est étrange est que celle-ci atteint son sommet 3 h après l'administration de morphine, alors que l'effet analgésique est maximal 1 h après, quand le pic du taux du produit dans le cerveau est atteint. De surcroît, l'analgésie et la dépression respiratoire causées par cette substance peuvent être contrecarrées par un antagoniste de la morphine tel que la naloxone alors que la sensation de plaisir, pour sa part, ne sera pas modifiée par ce type de produit.

LES APPÉTENCES

Que se passe-t-il ? Il semble que la morphine, l'alcool, la cocaïne et les amphétamines se répandent dans les systèmes cérébraux qui sont responsables de l'induction et de la satisfaction des appétences, parmi lesquels le système du tegmentum ventral décrit plus haut. À bien y réfléchir, il est évident qu'un système réglant les appétences ne va pas développer une tolérance face à des besoins primaires tels que la nourriture, la boisson ou le sexe, par exemple. C'est le contraire qui doit se passer. À l'inverse de ce qui a été décrit par rapports aux éléments environnementaux permettant le développement d'une tolérance parce qu'il rassure sur la nature insignifiante et non menaçante de ce qui est en train de se passer, ces mêmes éléments vont plutôt faciliter une augmentation des effets plaisants lorsque ce sont les appétences qui sont en jeu. Ce qui signifie que nous devenons de plus en plus sensibles aux aspects d'un environnement lorsqu'il offre une possibilité de satisfaction en matière de nourriture, de boissons euphorisantes ou de sexe. Ces éléments vont stimuler notre intérêt plutôt que l'émousser. Néanmoins, nous ne remarquons pas habituellement cette accumulation d'indicateurs alentour qui nous pousse à satisfaire un appétit, à moins que nous ne soyons sortis artificiellement de notre milieu pour un moment. Si vous êtes à la diète stricte, vous devenez conscient de tout ce qui incite à manger dans votre environnement : les publicités dans les magazines, l'odeur de nourriture, le fait de cuisiner…

Le fait d'être dans un bar et le contexte culturel qui entourent la consommation de drogues ou d'alcool fournit une série d'incitants discrets qui activent chacun de nos appétits préexistants. Ce phénomène explique la stimulation de l'appétence chez un ex-consommateur d'héroïne à la seule vision de seringues.

Une fois activées, les appétences, même lorsqu'elles ne sont pas de première importance, attirent notre attention. Notre esprit est naturellement enclin à les satisfaire quand elles se manifestent. Quand la pression des éléments qui mènent à l'intempérance s'accumule, nous nous rapprochons petit à petit d'un fonctionnement en « pilote automatique ». Nous prêtons de moins en moins attention aux autres éléments de notre environnement. Raison pour laquelle la toux sèche n'est pas prise en compte lorsque nous allumons une cigarette, le nombre de repas ou la quantité totale de nourriture ingérés depuis le début de la journée ne nous freinent pas dans notre intention de consommer une petite douceur et les cadeaux des enfants sous le sapin de Noël seront oubliés jusqu'à ce que l'apéritif soit terminé.

La survenue de tels appétits peut être bloquée. Par exemple, si l'on donne de la morphine en association avec une substance qui bloque la dopamine (comme un antipsychotique) ou avec de la naloxone (un antagoniste des opiacés), le développement de cette sensibilisation comportementale va être empêchée. Mais quand les appétences se sont installées, il est difficile de les faire disparaître. Ni les antipsychotiques, ni les antagonistes des opiacés ne peuvent supprimer le désir irrépressible vis-à-vis des opiacés une fois qu'il est là.

Les appétences ne peuvent être abolies d'aucune façon, mais il est parfois possible de les contrôler. Il est possible par exemple d'aider quelqu'un à gérer son appétit. La quantité de nourriture quotidiennement ingérée est en relation avec celle dont nous pensons avoir besoin. Dès lors, manger de grandes quantités va générer un grand appétit. Si l'on diminue les rations alimentaires de quelqu'un, on va, ce faisant, réduire son appétit et ses fringales. De la même façon, l'appétit sexuel est fonction de la fréquence avec laquelle nous cédons à notre désir. L'idée que certains d'entre nous seraient par nature dotés d'un désir sexuel plus important que les autres ne repose pas sur une base scientifique très solide. Cependant même dans une période d'abstinence totale, nous ne devons pas nous attendre à voir notre désir sexuel s'éteindre complètement.

Un autre exemple des capacités humaines à surmonter un désir irrépressible une fois qu'il est installé est celui qui est induit par la consommation chronique d'opiacés. Les expériences relatées par les soldats américains à leur retour de la guerre du Vietnam illustrent que la grande majorité de ceux qui étaient devenus dépendants de ces substances ont pu décrocher dès qu'ils furent sortis du contexte qui les avait précipités dans cette situation. Une fois mise à l'écart des éléments environnementaux qui pérennisent l'état de manque, seul une minorité d'individus éprouvent des difficultés insurmontables à se défaire d'une telle addiction.

LA GESTION PHARMACOLOGIQUE DES APPÉTENCES

La première tentative de traitement médicamenteux des problèmes d'alcool fut l'utilisation du disulfirame (Antabuse®). Celle-ci s'appuyait sur un principe de modification d'un comportement qui vise à supprimer une appétence ou à aider à la contrôler. L'alcool se dégrade dans le corps en formaldéhyde, puis en acide formique. Le disulfirame bloque cette seconde dégradation et augmente, dès lors, le taux de

formaldéhyde dans le sang, ce qui produit des effets extrêmement désagréables. Après un verre ou deux, la personne sous disulfirame va ressentir de fortes nausées et/ou des maux de tête intenses. Cette expérience pénible est censée freiner la consommation d'alcool mais dans les faits, si un individu a envie de boire, il lui suffit de ne pas prendre son disulfirame le matin.

Une approche similaire a été tentée avec les consommateurs d'opiacés. Certains centres de traitement ont proposé une maintenance sous naltrexone de la personne désintoxiquée, ce qui est supposé supprimer le plaisir qu'il tirerait de la prise de drogue. L'efficacité de cette méthode reste discutée même si certaines preuves d'efficacité existent [5]. La naltrexone, néanmoins, cause de la dysphorie qui, chez un consommateur de drogue, peut susciter la recherche d'un soulagement par la reprise du produit. La naltrexone ne devrait pas être administrée avant une interruption totale de consommation d'opiacés d'au moins 5 j vu le risque de précipitation d'un syndrome de manque. La dose initiale de naltrexone est de 10 mg par jour, que l'on augmente jusqu'à 150 mg en 2 semaines. Les effets de la naltrexone durant 72 h, le produit ne doit être réadministré que tous les 3 jours.

Un autre usage de la naltrexone a fait son apparition récemment. Il se base sur le rôle probable de cette substance dans la genèse des appétences via le système cérébral des opioïdes. Dans un certain nombre d'études cliniques, on observe, quand le produit est administré, une diminution du risque de rechute après un sevrage d'alcool sans doute liée à un apaisement de l'état de manque [4]. Ce produit a dès lors obtenu une autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'acamprosate a également reçu une telle autorisation pour la gestion des rechutes alcooliques [11]. Celui-ci agit sur l'acide γ-aminobutyrique (GABA), tout comme les benzodiazépines. Le doute subsiste sur le fait de savoir s'il a une action directe « anti-état de manque » ou s'il diminue l'appétence par un effet anxiolytique.

La naltrexone et l'acamprosate sont l'un et l'autre plus efficaces sur certains groupes de patients plutôt que d'autres. Très peu d'investigations cliniques ont été tentées pour définir quel type de patient répond mieux à tel ou tel produit. Ce n'est malheureusement pas le type de recherches dans lesquelles les firmes pharmaceutiques trouvent un intérêt, puisque cela mènerait à une réduction d'un segment du marché.

Deux autres substances ont été commercialisées pour réduire les appétences. Le bupropion est un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline, avec des effets antagonistes sur les récepteurs nicotiniques. Il est commercialisé comme antidépresseur aux États-Unis et en Europe (Wellbutrin®), mais a aussi reçu une autorisation de mise sur le marché sous le nom de marque Zyban® pour aider les fumeurs à arrêter la cigarette. Si cela fonctionne quelque peu, c'est en partie parce que cette substance diminue l'appétence pour la nicotine et donc la cigarette. La varénicline (Champix®) agit également sur les récepteurs nicotiniques et a aussi été enregistrée dans cette indication. Cette substance diminuerait le plaisir de fumer et l'état de manque. Le bupropion et la varénicline entraînent tous deux une augmentation du risque suicidaire. Leurs firmes pharmaceutiques imputent ce risque au sevrage nicotinique lui-même, mais le taux d'idéations suicidaires sous traitement paraît disproportionné comparé aux difficultés habituelles rencontrées lors d'un sevrage tabagique sans médicaments.

Il y a toutes les raisons de penser que chacune de ces substances pourrait être efficace pour réduire les appétences chez un type de personne en particulier plutôt que pour un type de dépendance spécifique (alcool, opiacés, nicotine). Il serait judicieux de les tester cliniquement pour ces différents types de sevrage bien qu'elles ne soient pas enregistrées dans ces indications.

Des études qui prendraient en compte les effets que décrivent ceux qui les prennent nous permettraient de mieux comprendre sur quoi se base cette efficacité probable.

LES FACTEURS PSYCHOLOGIQUES LIÉS À L'ABUS DE SUBSTANCES

L'induction d'appétences ou d'un état de manque était habituellement considérée comme un aspect de la dépendance psychologique. Si on l'envisage maintenant comme étant liée à des processus physiques au même titre que la dépendance ou la tolérance qui sous-tendent le sevrage, qu'en est-il alors des facteurs psychologiques ? On peut se douter qu'ils jouent malgré tout un rôle important. Par exemple, le LSD, la phencyclidine et la plupart des nouvelles drogues ne causent ni dépendance physique, ni état de manque, mais sont consommés abusivement. Bien qu'il soit prouvé que la phencyclidine, par exemple, est responsable d'un nombre considérable de décès et malgré le fait qu'elle ne produit pas de sensation d'euphorie, cette substance est devenue durant les années 1980, pendant un temps, la seconde drogue la plus consommée aux États-Unis. Pourquoi ?

Ces drogues ont en commun le fait qu'elles induisent une altération de l'état de conscience. Les effets recherchés seraient donc, en dehors de l'aspect récréatif, une fuite de la réalité.

Commençons par deux considérations concernant l'aspect récréatif : la première est que certaines personnes vont essayer une nouvelle drogue simplement parce qu'elle est disponible, comme elles graviraient une colline ou déambuleraient dans une nouvelle contrée qui se présente à elles. « Le simple fait d'être là » s'associe aussi parfois à une curiosité innée. La seconde considération concernant la recherche d'activités récréatives est que ce sont des moyens d'échapper au vide et à l'ennui. Quand ils sont à la recherche de quelque chose à faire, les humains peuvent se tourner vers quasiment n'importe quoi, peu importent les dangers que cela comporte. Même jouer à la roulette russe, comme le confesse Graham Green, peut être une tentative de redonner du sens à la vie ou de structurer ce qui nous entoure. On peut, en effet, penser que tout ce qui nous arrive n'est qu'un jeu destiné à contrer l'ennui, qu'il s'agisse d'une intrépide escalade en montagne, de la recherche scientifique, de l'écriture d'un livre ou de la prise d'une drogue à la mode.

Quand nous nous ennuyons, nous faisons des choses telles que manger ou « faire les boutiques ». De nouveaux vêtements, des livres, des disques peuvent nous donner l'impression qu'il y a un sens à ce que nous faisons. Un des problèmes majeurs dans le traitement de l'alcoolisme ou de la dépendance aux opiacés, en dehors de la dépendance physique des deux types, est la question de savoir ce que peut faire l'individu pour structurer son temps. Éloigner une personne de son bar habituel

pour l'empêcher de reconsommer, c'est en même temps la soustraire à toute sa vie sociale. Que va-t-elle faire alors pour combler ce vide ?

De ce point de vue, la question de l'abus de drogues peut aussi être considérée, au sens large, comme un accident dans un parcours de vie. À un certain moment, certaines des activités qui sont accessibles et que l'on peut tester impunément nous font basculer dans une dépendance physique ou dans des désirs irrépressibles. Comme un accident qui surviendrait lors d'une activité récréative banale, de la même façon que les motards ont un taux de mortalité plus élevé que la moyenne.

Dans le même ordre d'idées, on peut penser que si une personne passe au travers d'une phase expérimentale entre l'âge de 15 et 25 ans sans s'être trouvée trop impliquée dans des conduites à risques ou sans prendre des drogues avec un haut potentiel addictif, elle a potentiellement moins de chances de mourir d'un accident ou de devenir dépendante physiquement d'un produit. Ce n'est pas tant que la recherche de plaisir est moins présente à partir d'un certain âge, mais plutôt que la somme des contraintes et des responsabilités restreint pour la plupart d'entre nous nos possibilités d'accès à de telles expériences.

Pour dire un dernier mot sur les facteurs psychologiques, la consommation de produits ou les dépendances de toutes sortes sont aussi bien souvent des tentatives qui valent ce qu'elles valent de trouver un remède qui nous soit propre, une forme d'automédication dans des situations de souffrance psychique de toute origine ou d'anxiété liée à un trauma.

LA DÉSINHIBITION

À côté de la peur de la dépendance, l'autre crainte que suscitent les drogues est l'éclipse de la « personnalité normale » qu'elles induisent et qui laisserait apparaître les démons peuplant notre inconscient. Ce que nous retrouvons dans l'adage : « *In vino veritas* ». L'alcool et les benzodiazépines produisent tout deux ce type de désinhibition. Que se passe-t-il dans un tel cas ?

Ce qui pourrait se produire mais qui est relativement rare est que ces composés, comme la plupart des produits qui agissent sur le cerveau, provoquent des réactions dissociatives. Ceci est décrit dans les chapitres 4 et 5.

Mais la désinhibition la plus habituelle est celle que l'on peut observer socialement sous l'effet de l'alcool, qui peut aller d'un pincement de fesses inopportun à l'agression physique d'un partenaire de vie. L'hypothèse généralement admise est que l'alcool a un effet dépresseur général sur le cerveau et qu'il agit en premier lieu sur les voies inhibitrices du comportement. Suite à l'inhibition des inhibitions, il se produirait une brève période de perte de contrôle suivie, si le niveau d'alcool augmente encore, d'un obscurcissement qui touche tous les comportements jusqu'à provoquer un état stuporeux. Les systèmes inhibiteurs qui sont supposés être particulièrement sensibles aux effets de l'alcool, des benzodiazépines ou des barbituriques sont rarement spécifiés. Les défenseurs de cette hypothèse, s'ils y sont contraints, suggèrent que les premières régions affectées par l'alcool sont les lobes frontaux, qui sont responsables du contrôle général exécutif, c'est-à-dire de l'idée du bien et du mal, de ce qui est adéquat et de ce qui ne l'est pas, et qui auraient

un impact inhibiteur sur toutes les autres régions du cerveau. Peu d'éléments permettent de soutenir une telle idée, si ce n'est la croyance générale que cela devrait se passer comme ça. Mais est-ce la seule hypothèse valable ?

Il n'y a aucun doute que l'alcool provoque des troubles de la coordination et de l'élocution. Ceci est corroboré par des observations expérimentales et peut être corrélé précisément avec l'action de l'alcool sur les centres de la coordination dans le cervelet. L'alcool et les benzodiazépines peuvent aussi lever l'inhibition provoquée par la peur, ce qui permet à certains, par exemple, de monter sur scène, de donner des conférences ou de commettre des agressions.

Néanmoins, une personne désinhibée se conduisant de façon débridée en public sous l'emprise de la boisson, confrontée soudainement à une information bouleversante, comme par exemple l'annonce d'un incendie dans sa maison, peut redevenir sobre instantanément tout en gardant quelques troubles de la coordination sur le chemin du retour. De même, la désinhibition sociale qui se manifeste un soir peut être d'un type tout à fait différent de celle dont je fais preuve le jour suivant, alors que les troubles de la coordination restent les mêmes.

Il y a une zone obscure entre d'une part les connaissances que nous avons sur l'effet réel de ces substances et d'autre part nos capacités à analyser la complexité des interactions sociales.

Les consommateurs de produits et les intervenants sociaux divers ont tendance à faire disparaître cette inconnue dans l'équation et à imputer tous les comportements qui sortent de l'ordinaire au seul effet d'un produit.

Une proposition alternative pour expliquer ce phénomène est que lorsque nous sommes sous l'influence des effets réels de l'alcool sur la démarche, la cohérence et l'anxiété, nous imputons également les modifications de nos autres comportements à l'action du produit alors que celles-ci seraient plutôt guidées par le type de situation sociale dans laquelle nous nous trouvons.

Si nous appliquons ce raisonnement à l'alcool, nous obtenons le tableau suivant : l'alcool en lui-même ne désinhibe pas mais est en général consommé dans des situations où les règles usuelles de bienséance se relâchent. L'alcool, en altérant l'état physique, fournit des éléments indicateurs du fait qu'un certain état est atteint dans lequel le sujet a appris que ces règles ne s'appliquent plus. Donc, si après avoir bu, je rentre à la maison et je bats ma femme, je sais que les amis qui me connaissent comme quelqu'un de raisonnablement posé n'attribueront pas ce qui s'est passé à ma personne mais à l'alcool qu'ils m'ont vu ingurgiter. Ceci, faut-il le préciser, n'est pas ce que recouvre l'expression « *In vino veritas* ».

Ce phénomène joue aussi un rôle dans la consommation des autres drogues. Dans le cas du cannabis, il est très clair que ceux qui en consomment ont « appris » à être « stone ». La prise initiale de drogue produit un effet sur les perceptions qui sont typiques du cannabis, mais pas le type comportement « sous influence » que l'on observe fréquemment. Ce sont les consommations suivantes en compagnie des autres qui permettent d'apprendre à adopter cette posture.

Lorsqu'il s'agit d'abus de drogue de rue, les analyses des échantillons d'urine indiquent que la substance consommée est souvent une mixture qui contient une grande variété de poudres blanches, parfois d'autres stimulants tels que la strychnine

ou parfois même pas la moindre particule de substance psychoactive. Malgré cela, le comportement du consommateur de cette poudre peut parfois correspondre à celui généralement attendu dans le milieu culturel qui l'entoure.

D'autres facteurs favorisent ce type d'attribution comme, par exemple, notre tendance à rechercher des explications à tout ce qui nous arrive. Prenons l'exemple des études contrôlées contre placebo. Les chercheurs constatent régulièrement qu'une quantité non négligeable de personnes doivent être retirées de telles études parce qu'elles ne supportent pas les effets indésirables de ce qui apparaît en définitive être le placebo.

L'explication probable de ceci est que parmi les 100 % de sujets qui entrent dans une étude, une proportion est susceptible de ressentir d'obscures douleurs, d'exprimer des plaintes physiques, des inconforts qui ont de fortes chances de se produire dans le déroulement normal d'une vie. Si de tels symptômes apparaissent pendant que nous prenons un nouveau médicament, il y a de fortes chances pour que celui-ci soit incriminé.

CHAPITRE

23

La dépendance physique de type 3

- La perspective historique 253
- La dépendance aux antidépresseurs et aux antipsychotiques 253
- Les syndromes de stress 255
- La désintoxication des antidépressures et des antipsychotiques 258

LA PERSPECTIVE HISTORIQUE

Jusque dans les années 1940, les principales théories concernant la dépendance se concentraient sur la personnalité de la personne concernée. On évoquait la personnalité dépendante ou sociopathe associée à la marginalité.

Cette idée a évolué grâce à l'hypothèse, formulée par Abe Wikler, que la dépendance à l'alcool se maintenait en raison de la peur du syndrome de sevrage. Ce même postulat fut ensuite appliqué à la dépendance aux opiacés et aux barbituriques. La théorie de Wikler concernant le sevrage révolutionna le traitement des dépendances [12].

L'avancée suivante dans cette matière a suivi les travaux de Olds et Milner (voir le chapitre 22) dans les années 1960. Ceux-ci montrèrent que certaines drogues pouvaient potentiellement entraîner une addiction. Les animaux de laboratoire pouvaient être mis dans des conditions dans lesquelles ils manifestaient le besoin de ces produits. En 1969, ce concept de dépendance aux drogues permit d'expliquer pourquoi certaines substances qui ne provoquent pas de syndrome de sevrage classique, telles que la cocaïne et les amphétamines, pouvaient néanmoins entraîner une dépendance.

Ni les antidépresseurs, ni les antipsychotiques, ni même les benzodiazépines ne sont responsables d'une dépendance s'accompagnant d'un état de manque. En jouant sur cette nuance, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ont d'ailleurs été commercialisés en insistant sur le fait qu'ils ne provoquaient pas de dépendance, à l'inverse des benzodiazépines. Cette manœuvre commerciale a malheureusement induit en erreur ceux qui prennent ce type de médicaments, comme nous allons le voir.

LA DÉPENDANCE AUX ANTIDÉPRESSEURS ET AUX ANTIPSYCHOTIQUES

En 1957, Léo Hollister conduisit un essai clinique randomisé contre placebo pour étudier les effets de la chlorpromazine dans la tuberculose. Lorsqu'il fut question

d'arrêter le traitement, 6 mois après le début de l'étude, il apparut clairement qu'un tiers de ceux qui étaient sous chlorpromazine présentaient une dépendance physique significative et avaient de grandes difficultés à se passer du produit [13,14].

Vers le milieu des années 1960, d'autres groupes de recherche ont également constaté ces symptômes physiques sévères et marqués lors de l'arrêt des antipsychotiques. Lors d'un meeting international, en 1966, le concept de dépendance aux substances thérapeutiques fut reconnu [15].

Le problème observé se présentait habituellement comme suit : une personne, le plus souvent une femme, prenant 1 mg de trifluoropérazine par jour depuis plusieurs mois pouvait être incapable de s'en défaire pour le restant de ses jours [16,17].

On découvrit ensuite un autre aspect de cette dépendance sous la forme de dyskinésies tardives apparaissant à l'arrêt de neuroleptiques. Ces déformations faciales invalidantes et ces mouvements incontrôlés du tronc peuvent perdurer plusieurs années après l'arrêt du traitement (voir les chapitres 2 et 3).

La dépendance à des substances thérapeutiques fut admise pour les antipsychotiques et pour les antidépresseurs, mais cette notion disparut subitement peu de temps après la reconnaissance du problème. Il fallut attendre 30 ans pour qu'un article sur la dépendance aux antipsychotiques soit à nouveau publié. Que s'est-il passé ?

À la fin des années 1960, le monde occidental traversait de fortes turbulences. Les révolutions estudiantines aux États-Unis, en Europe et au Japon étaient fortement associées aux mouvements antipsychiatriques. Les départements de psychiatrie furent occupés et les recherches interrompues. Les nouveaux médicaments psychiatriques étaient au centre des préoccupations. Le LSD provenait des mêmes laboratoires qui avaient produit les antipsychotiques, les benzodiazépines et les contraceptifs oraux, des substances qui transformaient la société en profondeur. Auparavant, les médicaments étaient conçus pour traiter des maladies et permettre à une personne de retrouver sa place dans l'ordre social. Ces nouveaux produits, en revanche, menaçaient cet équilibre. Ils donnaient la possibilité aux femmes de gagner leur liberté vis-à-vis des hommes et offraient aux jeunes des possibilités pour se dégager des hiérarchies sociales imposées par leurs parents.

La classe dirigeante répondit par une lutte acharnée contre les drogues. Le LSD, la cocaïne, les amphétamines et une série d'autres drogues furent interdits ou contrôlés. La caractéristique supposée d'une drogue « sale » était qu'elle provoquait une dépendance, même si, par exemple, le LSD n'en produit aucune, ni physique, ni psychique. Il était donc logique que les médicaments psychiatriques propres n'en causent pas. L'idée d'une dépendance à des substances thérapeutiques n'avait plus sa place dans un tel climat [12].

Le problème se reposa pour les instances scientifiques avec la prise de conscience de l'existence d'une dépendance aux benzodiazépines. La première réaction des associations de psychiatres ou d'autres institutions médicales fut de nier le problème. Par la suite, elles défendirent l'idée d'une distinction évidente entre la dépendance et l'addiction. Celle-ci se justifie, en effet, puisque les benzodiazépines ne provoquent pas une addiction dans le sens où les personnes qui les prennent seraient prêtes à vendre tout ce qu'elles possèdent pour se procurer cette substance. Cependant, cette nuance fut mal comprise par le public et la conséquence fut un changement dans

les représentations de la personne dépendante. Alors qu'auparavant, les utilisateurs de drogues étaient considérés comme des marginaux, les personnes dépendantes des benzodiazépines furent au contraire perçues comme des victimes du complexe médicopharmaceutique (voir le chapitre 10).

Nous subissons toujours les conséquences des remous qui se sont produits à ce moment-là. La publicité pour la buspirone, la première substance active sur le système sérotoninergique, vantait son effet anxiolytique sans risque de dépendance (voir le chapitre 10). Elle n'eut jamais de succès parce que les cliniciens, assaillis de plaintes en justice concernant les benzodiazépines, avaient du mal à se faire à l'idée qu'il pouvait exister un anxiolytique n'induisant pas de dépendance, et parce que les patients ne voyaient pas d'un bon œil le fait de traiter chimiquement le stress de la vie quotidienne.

Voici donc la raison pour laquelle, lors de leur arrivée sur le marché, les ISRS furent commercialisés sous l'étiquette d'« antidépresseurs » plutôt que d'« anxiolytiques ». Les patients qui, durant les années 1970 et 1980, étaient identifiés de façon évidente comme souffrant d'anxiété et traités par des anxiolytiques reçurent, sous la pression du marketing des firmes pharmaceutiques dans les années 1990, un diagnostic de dépression devant être traitée par des antidépresseurs.

Au Japon, le problème de la dépendance aux benzodiazépines ne s'est jamais posé, probablement parce que cette question ne faisait pas partie des préoccupations premières. Le Prozac®, en conséquence, n'a jamais, comme en Occident, rempli l'espace laissé vacant par l'éviction des benzodiazépines, et n'a jamais été disponible sur le marché en tant qu'antidépresseur. Durant les années 1990, dans ce pays, le marché des antidépresseurs est resté discret comparé à celui qui se développait en Occident durant la même période. À l'inverse, les anxiolytiques y restent très largement prescrits. En d'autres mots, l'ère de la dépression que nous connaissons en Occident depuis quelques années, où tout se focalise autour de ce syndrome désigné comme « le mal du siècle », s'enracine dans ce conflit au sujet de la dépendance aux médicaments thérapeutiques. Quand les ISRS furent finalement mis sur le marché au Japon, ce fut pour le traitement des troubles obsessionnels compulsifs ou pour la phobie sociale, mais pas pour l'indication de dépression.

LES SYNDROMES DE STRESS

Le concept de « dépendance à des substances thérapeutiques » est d'un autre registre que les concepts actuels d'addiction et de dépendance. Les dyskinésies tardives sont un bon exemple d'un syndrome provoqué par la dépendance aux antipsychotiques ou aux antidépresseurs ISRS. Cependant, ce syndrome n'apparaît pas uniquement quand le traitement est interrompu, il peut aussi se manifester en cours de traitement. En d'autres mots, il est la conséquence de l'action toxique d'un produit pour le cerveau. Pour les individus qui sont vulnérables à ce type particulier de stress, les conséquences vont être que certains systèmes cérébraux subiront des modifications et ne reviendront pas à leur situation de départ à l'arrêt du traitement [17].

Quand la dépendance aux antipsychotiques a été décrite pour la première fois, en 1960, les problèmes neurologiques les plus manifestes étaient ces dyskinésies tardives. Cependant, les problèmes neurologiques ne comptaient que pour un tiers des symptômes d'arrêt. D'autres patients présentaient des syndromes dysthymiques, des troubles de la régulation de la température corporelle ou de la perception de la douleur, de l'insensibilité au stress et toute une série de troubles liés à un déséquilibre du système nerveux autonome.

Étant donné que les symptômes négatifs sont considérés comme faisant partie de la schizophrénie, l'émergence d'un syndrome de stress de ce type nous confronte à l'impossibilité, après les premiers mois de traitement avec un antipsychotique, de faire la part des choses entre ce qui est causé par le traitement et ce qui est causé par la maladie. Cet argument ne plaide pas contre le traitement, mais nous amène à faire le constat qu'entamer un traitement médicamenteux de ce type change la personne concernée pour toujours. Le thérapeute tout comme le patient doivent en être conscients et travailler ensemble pour gérer cette situation au mieux. Démarrer puis interrompre un traitement n'est pas en tout point équivalent au fait de ne pas donner de médicament du tout.

Ces dernières années, l'attention s'est focalisée sur la dépendance aux antidépresseurs et particulièrement aux ISRS. Ce problème se produit avec tous les ISRS mais la paroxétine, en particulier, détient le record absolu, tous médicaments confondus, de syndromes de sevrage rapportés à la pharmacovigilance. La venlafaxine arrive juste derrière, en deuxième position, et les autres ISRS occupent les places suivantes. En comparaison, les benzodiazépines ont donné lieu à un nombre nettement moins élevé de rapports concernant le sevrage. Initialement, les firmes qui produisaient les ISRS ont inventé un terme pour nommer ce phénomène : le « syndrome d'arrêt ». Leur but était d'éviter l'utilisation du mot « sevrage » avec toutes les connotations péjoratives qu'il implique. Tout récemment, elles ont adopté une nouvelle terminologie : les « symptômes de fin de traitement » (*« symptoms on stopping »* [SoS]).

Les SoS apparaît chez un quart et peut-être jusqu'à la moitié des personnes qui prennent des ISRS, parfois de façon très marquée, et peuvent persister chez certaines d'entre elles durant plusieurs semaines ou mois. Les symptômes les plus fréquents sont l'anxiété et la dépression, les nausées, les vomissements, les vertiges, la fatigue, les troubles de la concentration, des rêves d'un réalisme intense ou des cauchemars, des tendances suicidaires, des sensations de chocs électriques dans n'importe quelle partie du corps, mais le plus souvent au niveau de la tête, des troubles de la régulation thermique avec une alternance de bouffées de chaleur et de sueurs puis de frissons.

Quand les symptômes dépressifs et anxieux dominent, les patients comme les cliniciens peuvent confondre le sevrage avec une rechute. Si ces symptômes se produisent suite à la diminution des doses ou à l'oubli du médicament pendant plusieurs jours alors que la personne se portait très bien jusque-là, cela signifie clairement qu'il s'agit d'un problème lié à l'arrêt. Une vraie rechute ne réapparaîtrait que des mois, voire des années après l'arrêt du traitement. Un autre indicateur du sevrage est que

ces problèmes disparaissent dès que l'on réinstaure le traitement ou que l'on réaugmente les doses, alors qu'un nouvel épisode dépressif ou une nouvelle décompensation mettrait plusieurs semaines à répondre. Ces deux états, le trouble de départ et le syndrome de sevrage, sont donc relativement faciles à différencier.

Encore faut-il que le prescripteur accepte de reconnaître l'existence d'une dépendance à des substances thérapeutiques. Comme pour la dépendance aux antipsychotiques et aux benzodiazépines, la réponse habituelle des médecins face à ce syndrome sera de dire au patient que ce sont des manifestations de la pathologie sous-jacente et que le traitement doit être réinstauré.

De la même façon qu'avec les antipsychotiques, cependant, il semble que les effets bénéfiques du traitement par ISRS s'estompent avec le temps (« *poop-out effect* »). Des essais cliniques ont récemment montré la réalité de ce phénomène [18]. Et à la place de cette action thérapeutique, on peut voir se développer divers syndromes problématiques. Il apparaît notamment que les ISRS peuvent être responsables de dyskinésies qui peuvent persister des semaines ou des mois après le traitement [19]. Il est fort possible, et nous aurions de bonnes raisons de nous en inquiéter, que le ISRS induisent chez certaines personnes des désordres neurologiques récurrents.

Les conséquences de la dépendance aux substances thérapeutiques, qu'on appelle aussi « syndrome de stress », sont nombreuses. La reconnaissance du fait que les antipsychotiques et les antidépresseurs peuvent occasionner des dépendances sévères modifie radicalement les théories sur l'addiction et la dépendance :

- la dépendance à des médicaments thérapeutiques n'est pas forcément associée à une tolérance au produit ;
- la dépendance ne nécessite pas que la prise du produit déclenche une sensation plaisante ou que son arrêt suscite un manque insupportable ;
- la personnalité de la personne a peu d'influence sur l'effet de dépendance au produit.

Les théories biologiques actuelles sur la dépendance aux drogues illicites s'appuient sur l'hypothèse d'une induction de modifications cérébrales persistantes, mais celles-ci ne sont pas plus importantes ou ne durent pas plus longtemps que lorsqu'elles sont induites chez certains patients par des antipsychotiques ou des antidépresseurs.

Rappelons-nous, en guise de conclusion, que la toxicomanie est un concept social à plus d'un titre. Tout d'abord, les drogues « sales » qui seraient responsables de conduites toxicomaniaques sont celles qui sont perçues par la société comme susceptibles d'engendrer une dépendance physique qui ne serait pas attribuable à des facteurs biologiques mais à une fragilité psychique du consommateur [20]. Ensuite, la toxicomanie qui inquiète les gens, même lorsqu'une composante biologique est reconnue, concerne des produits qui sont consommés par des personnes vivant dans un contexte social ou moral dégradé. Ceci illustre, comme nous l'avons vu précédemment, les interactions entre les facteurs biologiques et environnementaux. Et il ne suffira pas de remplacer un produit par un autre pour modifier ce type de perceptions.

LA DÉSINTOXICATION DES ANTIDÉPRESSEURS ET DES ANTIPSYCHOTIQUES

Le syndrome de stress est plus évident à l'arrêt du traitement. Son développement n'implique pas qu'une tolérance soit apparue durant le traitement, mais il a plus de chances de se produire si tel a été le cas. Ceci peut être suspecté si les doses ont dû être augmentées progressivement parce que l'effet du médicament s'estompait.

Le syndrome de sevrage se différencie du déclenchement d'un nouvel épisode par trois aspects.

Premièrement, dans le cas des antipsychotiques et des ISRS, les problèmes liés à un sevrage apparaissent dans les heures, les jours ou mêmes les semaines qui suivent l'arrêt du traitement. Si la personne, après l'arrêt progressif du traitement, se sent bien, une nouvelle décompensation psychotique ou dépressive ne se produira, le cas échéant, que plusieurs mois plus tard.

Deuxièmement, quand les symptômes de sevrage sont présents, le simple fait de réinstaurer le traitement va les faire disparaître rapidement. En revanche, un nouvel épisode réapparaissant après plusieurs mois répondra lentement et modestement au traitement qui avait aidé la personne antérieurement.

Enfin, les types de symptômes présents à l'arrêt varient souvent sensiblement du tableau clinique de la pathologie initiale, ce qui est un troisième élément qui plaide en faveur d'un syndrome de sevrage.

Le sevrage des antidépresseurs

1A. Une première façon de faire est de convertir la dose d'ISRS en une dose équivalente de fluoxétine liquide – 20 mg de paroxétine, 75 mg de venlafaxine, 20 mg de citalopram, 10 mg d'escitalopram, 50 mg de sertraline sont équivalents à 20 mg de fluoxétine liquide. La fluoxétine ayant la durée d'action la plus longue est dès lors la plus indiquée pour réduire le syndrome de sevrage. La forme liquide permet de diminuer les doses plus progressivement qu'avec des comprimés. Le passage ne se fera pas en une fois, mais par un chevauchement progressif s'étendant sur une semaine ou deux parce que la fluoxétine prend du temps à s'installer dans le système alors que la paroxétine, par exemple, disparaît au contraire rapidement.

1B. Certaines personnes peuvent ressentir une agitation en passant, par exemple, de la paroxétine à la fluoxétine. Cet effet peut être soulagé par une prise de diazépam pendant une courte durée de temps, jusqu'à ce que ce problème s'arrange.

1C. Si le changement de substance est difficile, il est possible de prendre n'importe quel ISRS sous forme liquide, pour autant que celle-ci soit disponible, et de diminuer les doses très lentement.

1D. Une autre option est de remplacer l'ISRS par un mélange de celui-ci et de fluoxétine sous forme liquide pour atteindre plus ou moins une dose équivalente à celle du départ, puis de diminuer lentement.

1E. Il est aussi possible de remplacer l'ISRS par 100 mg de clomipramine par jour puis de réduire par paliers de 25 ou 10 mg. Les comprimés les plus faiblement dosés peuvent encore être divisés manuellement en plus petites doses.

2. Dans tous les cas, il peut être nécessaire de stabiliser les traitements alternatifs décrits plus haut parfois jusqu'à 4 semaines avant d'entamer le traitement dégressif.

3. Dans le cas d'un sevrage non compliqué, on peut diminuer la dose d'un quart.

4. Si l'étape numéro 3 n'a pas posé de problème, la dose peut être réduite à la moitié de la dose initiale. En revanche, si la première diminution ne s'est pas bien passée, le dose devra être diminuée par paliers de 1 mg toutes les semaines ou toutes les deux semaines.

5. À partir d'une dose équivalente à 10 mg de fluoxétine liquide, même s'il n'y a pas eu de problème jusque-là, il est prudent de diminuer de 1 mg tous les 3 jours ou plus sur une période de plusieurs semaines ou mois si nécessaire. Ceci peut se faire en diluant les gouttes dans n'importe quel liquide.

6. Si des difficultés sont rencontrées à n'importe laquelle de ces étapes, il faudra faire un palier plus long avant de poursuivre la diminution progressive.

Certaines personnes sont extrêmement sensibles aux effets de sevrage. Si un problème se pose à un certain moment, on pourra retourner à la dose originale et diminuer, à partir de là, de 1 mg par semaine ou en fonction de ce que la personne ressent.

Le sevrage et la dépendance sont des problèmes physiques. Mais certaines personnes deviennent légitimement phobiques à l'encontre de ces symptômes si, n'étant pas informées, elles les ont ressentis par surprise. Si un patient est devenu phobique, un psychologue clinicien ou une infirmière psychiatrique pourra l'aider à dépasser ce problème.

Un groupe d'autosupport, d'entraide peut aussi apporter une aide appréciable. Un grand nombre de personnes ont probablement les mêmes symptômes et peuvent partager leur expérience.

Une autre possibilité est de remplacer l'ISRS par du millepertuis. Une dose de trois comprimés de 200 mg peut remplacer l'ISRS puis être diminuée progressivement au rythme d'un comprimé ou d'un demi-comprimé par quinzaine ou même par mois.

Certaines personnes préfèreront ce type d'approche « naturelle », bien que le millepertuis ne soit pas dénué d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses (notamment la diminution d'efficacité des contraceptifs oraux et donc le risque de grossesse non désirée).

Il est probable que certains facteurs diététiques peuvent aider ou retarder le processus de sevrage. Certains ISRS affectent le taux de sucre sanguin et d'autres les taux de lipides sanguins. Ceci explique pourquoi certains patients se sentent mieux s'ils grignotent ou s'ils consomment des boissons sucrées. La caféine ou d'autres produits excitants devraient être évités durant cette période.

De façon plus expérimentale, un traitement par des inhibiteurs de la cholinestérase tels que le donépézil ou la galantamine ou avec de la mémantine (voir le chapitre 8) pourrait soulager les symptômes de sevrage. Les inhibiteurs des canaux calciques, utiles dans le sevrage des antipsychotiques, pourraient l'être également dans celui des ISRS.

Les problèmes liés au sevrage peuvent être installés à un point tel que le patient doit maintenir le traitement à vie. Cependant, qu'il soit possible ou non de le sevrer, il est essentiel de noter les problèmes chroniques et d'en référer à la pharmacovigilance.

Les ISRS ont des effets connus sur le cœur et certains peuvent être responsables de problèmes cardiaques durant le sevrage. De tels problèmes doivent être notés dans le dossier médical et signalés à la pharmacovigilance.

Les ISRS ont souvent des effets négatifs sur la fonction sexuelle. On considère en général que ces problèmes sont réversibles à l'arrêt du traitement. Cependant, ceci pourrait ne pas être aussi simple pour tout le monde. Si les troubles sexuels sont persistants, il faut aussi en informer la pharmacovigilance. Les traitements par inhibiteurs de la phosphodiestérase pourraient être une solution dans certains cas (voir la section 8).

Le sevrage peut soulever d'autres problèmes chroniques, comme par exemple des troubles de la mémoire. Il faut aussi les rapporter. La meilleure façon de trouver un remède à tous ces problèmes et à ceux qu'on ne connaît pas encore, c'est de les faire connaître auprès du plus grand nombre de personnes possible.

Le sevrage des antipsychotiques

Il n'y a pas actuellement d'antipsychotique reconnu comme étant le meilleur candidat de remplacement pour un traitement de sevrage, mais il est clair que l'halopéridol, la trifluoropérazine ou la clozapine ne doivent pas être utilisés à cet effet. Les meilleurs agents sont sans doute les moins incisifs, avec la plus longue demi-vie, comme par exemple le sulpiride, la quétiapine ou la lévopromazine.

Dans la plupart des cas, il faut réduire les doses très progressivement. Si des difficultés se sont déjà présentées précédemment lors d'un arrêt, il faut parfois envisager d'étaler le traitement dégressif sur 1 an ou plus.

Les mêmes étapes que celles du sevrage des antidépresseurs sont d'application. En théorie, les inhibiteurs des canaux calciques peuvent atténuer certains aspects de ce sevrage.

D'autres produits ont été suggérés, tels que les antagonistes S_2 (mirtazapine, cyproheptadine), mais ceux-ci doivent être utilisés avec précaution puisqu'ils entraînent des risques d'effets indésirables individuels, comme toute médication psychiatrique.

Références

1. Bakalar J.B., Grinspoon L. Drug control in a free society. Cambridge : Cambridge University Press ; 1989.
2. Baker T.B., Tiffany S.T. Morphine tolerance as habituation. Psychol Rev 1985 ; 92 : 78–108.
3. Jaffe J.H. Addictions : what does biology have to tell ? Int Rev Psychiatry 1989 ; 1 : 51–62.
4. Srisurapanoni M., Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev 2005 ; 1 ; CD001867.
5. Kirchmayer U., Davoli M., Verster A. Naltrexone maintenance treatment for opioid dependence (Cochrane Review). In : The Cochrane Library, Issue 4. Oxford : Update Software ; 1999.
6. Preston K.L., Bigelow G.E. Pharmacological advances in addiction treatment. Int J Addictions 1985 ; 20 : 845–867.
7. Loimer N., Schmid R.W., Presslich D. et al. Continuous naloxone administration suppresses opiate withdrawal symptoms in human opiate addicts during detoxification treatment. J Psychiatr Res 1989 ; 23 : 81–86.
8. Olds J. Studies of neuropharmacologicals by electrical and chemical manipulation of the brain in animals with chronically implanted electrodes. In : Bradley P., Deniker P., Radouco-Thomas C. éds. Neuropsychopharmacology. Amsterdam : Elsevier ; 1959. p. 20–32.
9. Pickens R.W., Johanson C.E. Craving : consensus of status and agenda for future research. Drug Alcohol Depend 1992 ; 30 : 127–131.
10. Hand T.H., Franklin K.B. Associative factors in the effects of morphine on self-stimulation. Psychopharmacology 1986 ; 88 : 472–479.
11. Mann K., Lehert P., Morgan M.Y. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals : results of a meta-analysis. Alcohol Clin Exp Res 2004 ; 28 : 51–63.
12. Healy D. The creation of psychopharmacology. Cambridge, MA : Harvard University Press ; 2002.
13. Hollister L.E. From hypertension to psychopharmacology : a serendipitous career. In : Healy D. éd. The psychopharmacologists. Vol 2. Londres : Arnold ; 1998. p. 215–235.
14. Hollister L.E., Eikenberry D.T., Raffel S. Chlorpromazine in nonpsychotic patients with pulmonary tuberculosis. Am Rev Resp Dis 1960 ; 81 : 562–566.
15. Battegay R. Forty-four years in psychiatry and psychopharmacology. In : Healy D. éd. The psychopharmacologists. Vol 3. Londres : Arnold ; 2000. p. 371–393.
16. Tranter R., Healy D. Neuroleptic discontinuation syndromes. J Psychopharmacol 1998 ; 12 : 306–311.
17. Healy D., Tranter R. Pharmacopsychiatric stress syndromes. J Psychopharmacol 1999 ; 13 : 287–290.
18. Baldessarini R.J., Ghaemi S.N., Viguera A.C. Tolerance in antidepressant treatment. Psychother Psychosom 2002 ; 71 : 177–179.
19. Fitzgerald K., Healy D. Dystonias and dyskinesias of the jaw associated with the use of SSRIs. Hum Psychopharmacology 1995 ; 10 : 215–220.
20. DeGrandpre R. The cult of pharmacology. Chapel Hill : Duke University Press ; 2007.

CHAPITRE

24

Le consentement

- Introduction 262
- Le consentement libre ou volontaire 263
- L'information et la compréhension 264
- L'observance 267
- La prescription 269

INTRODUCTION

Durant les 20 dernières années, un déplacement s'est opéré dans le domaine des soins de santé. Les patients sont passés d'une position passive dans laquelle ils s'en remettaient en toute confiance aux soins du médecin à une position participative. Ils coopèrent désormais à leurs propres soins jusqu'à endosser certaines responsabilités concernant l'issue de la procédure médicale dans laquelle ils sont engagés.

Alors que la question du consentement éclairé ne se posait pas en médecine avant les années 1970 [1], elle occupe aujourd'hui le centre des débats. Elle a permis l'instauration de nouveaux codes d'éthique dans ce champ, et notamment dans le domaine de la recherche, à partir de la déclaration d'Helsinki de 1964.

Ce que recouvre ce terme pourrait sembler limpide à première vue, mais un bref moment de réflexion dissipe cette illusion. Par exemple, une étude a été réalisée avec des volontaires auxquels étaient communiquées une quantité variable d'informations sur les propriétés et les effets indésirables attendus d'un médicament. Plus ils recevaient d'informations, plus ils étaient hésitants à prendre le médicament, même contre rétribution [2]. Quand ils se sont rendu compte que le médicament testé était l'acide acétylsalicylique (Aspirine®), la plupart des sujets ont déclaré qu'ils ne changeraient pas d'avis. À leur retour chez eux, en revanche, ils eurent à nouveau recours à ce produit de la même façon qu'auparavant pour soulager une douleur ou faire tomber une fièvre.

D'une certaine façon, le consentement éclairé n'implique pas non plus que l'on soit complètement informé. Trop d'informations peut être tout aussi préjudiciable que le manque d'informations pour obtenir un consentement. Il s'agirait plutôt d'un consentement valable ou volontaire. Le qualificatif « valable » supposerait une information adéquate et appropriée, ce qui en pratique implique que la personne concernée en a une compréhension suffisante. De plus, le consentement doit être libre ou volontaire et non pas obtenu sous la pression, de quelque forme qu'elle soit.

Ces questions nous amèneront aussi à aborder celle de la compétence légale.

LE CONSENTEMENT LIBRE OU VOLONTAIRE

Quand un individu se présente à une consultation, il est supposé implicitement qu'il cherche de l'aide et qu'il tiendra compte des conseils donnés par le médecin, le psychologue, l'infirmière ou l'assistante sociale. De ce point de vue, l'ordonnance issue de la rencontre peut être envisagée de deux manières : d'un côté comme un traitement répondant à une pathologie particulière, et de l'autre comme ce qui symbolise l'avis qui a été prodigué. Emmener avec soi ce bout de papier à la sortie d'une consultation peut donner à une personne le sentiment qu'elle n'est plus seule dans sa tentative de résolution d'un problème.

Mais justement, si la question du consentement éclairé occupe le devant de la scène, ces dernières années, c'est précisément parce que nous ne voulons plus que les choses se déroulent de cette manière. Nous remettons en question cette pratique qui institue le fait qu'un consultant ambulatoire ne nous laisse pas l'espace indispensable pour énoncer toutes nos difficultés. Nous nous présentons en état de faiblesse, inquiets en raison des symptômes qui nous amènent à consulter et de l'anticipation de la confrontation avec un médecin, un infirmière, un psychologue ou qui que ce soit. Nous sommes conscients que d'autres patients attendent leur tour dans la salle d'attente. Quand les 10 à 15 min allouées à la consultation sont dépassées, nous ressentons clairement que le médecin se demande s'il aura le temps de déjeuner ou l'heure à laquelle il va rentrer chez lui si tous les entretiens lui prennent autant de temps.

Pour toutes ces raisons et bien d'autres, nous acceptons la plupart du temps sans protester cette ordonnance. Cependant, les données disponibles nous apprennent que la plupart des personnes qui reçoivent une prescription d'antidépresseurs, par exemple, ne les prennent pas plus de 4 semaines bien qu'il soit généralement recommandé de les prendre durant 3 ou 4 mois. Ceci pourrait être dû au fait que le médicament ne leur a pas convenu, mais il semble aussi que de nombreuses personnes n'ont pas donné leur consentement volontaire à ce traitement et que dès le moment où elles ont pu se soustraire à la pression générée par le dispositif clinique, elles ont manifesté, de cette façon, leur désaccord.

La manque de consentement qui s'exprime ici ne reflète probablement pas une opposition au traitement médicamenteux en lui-même, mais plutôt à la façon dont il a été prescrit : un médecin occupant une fonction symbolique d'autorité décidant seul de ce qui convient le mieux pour son patient et délivrant ses instructions. Ce qui est implicite dans ce type d'approche, c'est l'idée que la science médicale se serait développée à un point tel que nous approchons d'un niveau suffisamment élevé de certitude en ce qui concerne la façon appropriée de gérer la plupart des pathologies. Le médecin est un expert, une autorité qui sait, en tout cas certainement mieux que le patient, ce que celui-ci devrait faire.

À l'opposé de cette conception, nombre d'interlocuteurs ont, ces dernières années, avancé l'idée que les soins médicaux devraient faire preuve d'une plus grande reconnaissance de ce qui reste du domaine de l'ignorance et de l'incertain dans le chef des praticiens. Ces derniers pourraient dès lors inviter les patients à instaurer une collaboration [3–5]. Dans ce cadre, le traitement pourrait être une affaire de négociation plutôt que de pédagogie. Une négociation qui reconnaîtrait que la maladie est un

événement dans le drame intime d'une personne et que pour une série de raisons, adhérer de façon rigide à un protocole de traitement, avec tous les effets indésirables que cela induit, pourrait ne pas être sa première priorité.

De ce point de vue, le consentement volontaire rejoint la question de la bonne pratique clinique. Celle-ci ne peut pas être définie par une loi. Même les formulaires de consentement signés par les patients, dans certaines circonstances, ne peuvent pas être interprétés par un tribunal comme un consentement valide. D'un autre côté, l'absence d'un tel document n'indique pas forcément l'absence d'un consentement et ne pourrait pas servir à obtenir une compensation légale dans le cadre d'une plainte pour un traitement ayant occasionné un dommage.

La loi est là pour trancher. Idéalement, la profession devrait se donner quelques règles sur ces questions essentielles. Dans le cas qui nous occupe, il serait nécessaire de fournir des informations claires aux patients sur les effets des médicaments psychiatriques et sur leur rôle dans la gestion des désordres nerveux. La difficulté en santé mentale est qu'il est difficile d'obtenir de la part de tous les membres d'une équipe un discours commun concernant les traitements qu'ils administrent. À une échelle nationale, il sera encore plus difficile de mettre d'accord l'ensemble des psychiatres sur un discours expliquant ce que font les antipsychotiques. En l'absence d'un tel accord, les patients confrontés à divers professionnels de santé mentale ont de fortes chances de recevoir des avis très différents ou contradictoires sur la nature ou le but de leur traitement. Un livre comme celui-ci pourrait peut-être résoudre ce problème en présentant une série d'affirmations claires avec lesquelles les thérapeutes peuvent être en accord ou en désaccord, mais qui les obligeraient à expliquer clairement quelle est leur approche thérapeutique.

Le style d'approche clinique qui a le plus de chance d'aboutir à un consentement valide et qui tient compte des risques inclus dans tout acte posé en santé mentale repose, selon moi, sur la capacité du professionnel du soin d'assumer explicitement son ignorance concernant l'issue de son intervention auprès d'un patient au parcours singulier. La reconnaissance de son ignorance et le partage des connaissances et du pouvoir que propose cette approche sont loin d'être acceptés par tous les professionnels de santé mentale, et ne sont pas toujours faciles à assumer, même dans des circonstances limitées. En effet, cette conception du traitement n'est pas toujours bien accueillie par les patients. Certains d'entre eux veulent se retrouver face à quelqu'un qui sait. Nous souhaitons, parfois, nous appuyer sur quelqu'un qui décide à notre place et endosse seul la responsabilité du traitement.

L'INFORMATION ET LA COMPRÉHENSION

De quelle quantité d'informations les gens ont-ils besoin concernant les risques et les bénéfices de tel ou tel traitement ? La plupart des personnes autorisées penchent en faveur d'une information pour les usagers qui ne reprendrait que les risques les plus importants et pas tous les inconvénients possibles.

L'usager doit être capable d'émettre un jugement en connaissance de cause pour pouvoir donner, le cas échéant, son consentement. Pour ce faire, une liste brute d'effets indésirables et de complications ne sera d'aucune utilité. En revanche, rencontrer quelqu'un

qui prend le même médicament ou qui a suivi le même traitement lui donnera plus d'éléments tangibles pour apprécier les conséquences éventuelles à tenir en compte.

Si nous essayons de nous représenter les problèmes qui se posent dans la vie réelle d'un être humain confronté à un traitement et que nous comparons ceux-ci à la lecture d'une liste abstraite, nous prenons la mesure du degré de solitude que chacun peut éprouver dans un processus de décision concernant son traitement. Dans un dispositif clinique quel qu'il soit (consultation, soins, hospitalisation), il n'est jamais facile de n'être confronté qu'à des « faits ». Tôt ou tard, ceux-ci nous contraignent implicitement à nous faire notre propre opinion alors que nous n'avons pas de connaissances préalables de ce que cela peut engendrer par la suite.

En ce qui concerne la prise de médicaments psychiatriques, l'isolement et le manque de prise sur ces matières pourraient être gérés en encourageant les usagers potentiels à en parler avec d'autres. Ce modèle pourrait même s'appliquer à la thérapie par électrochocs.

Des groupes tel que MIND, au Royaume-Uni, ont parfois été perçus par le passé comme étant hostiles à l'égard du corps médical. Si des groupes de patients sont en effet dans cette position défensive, cela ne fait que confirmer l'idée qu'il serait bienvenu d'établir de meilleurs contacts pour faciliter la collaboration. Celle-ci est d'autant plus nécessaire que le rôle de la communauté au sens large a un poids de plus en plus important sur l'acceptation des pratiques médicales. Voilà un fait que les firmes pharmaceutiques ont très bien perçu et qui les amène à soutenir très activement les groupes de patients centrés sur une maladie. Bien qu'une médecine plus autoritaire ait prévalu, il y a 50 ans, les patients percevaient les médecins comme étant à leurs côtés. Les progrès permanents, les développements des techniques et l'emprise du pharmaceutique sur la médecine ont depuis fait disparaître ce sentiment général de confiance. Ceci est devenu très apparent suite à la crise qui a suivi la prise de conscience d'une dépendance aux benzodiazépines. Ce furent les médecins et les firmes pharmaceutiques plutôt que les patients qui furent pointés du doigts et perçus comme à l'origine des problèmes par le reste de la communauté.

Un autre point important est de voir si les informations qui ont été communiquées l'ont été avec la permission implicite ou explicite de revenir avec d'autres préoccupations et requêtes lors d'un prochain rendez-vous, ou même avec l'autorisation de consulter une tierce personne. Le privilège des gens aisés qui n'hésitent pas à demander d'autres avis s'ils ne sont pas pleinement rassurés devrait pouvoir s'appliquer à tous.

Finalement, quand il s'agit d'information, se pose le problème de la compréhension. Les dispositifs de pratique clinique sont souvent stressants et nombre de recherches montrent que les patients se souviennent à peine de la moitié des informations communiquées durant une consultation à la sortie de celle-ci. Une façon d'améliorer cette situation serait d'envoyer au patient une copie du rapport reprenant les détails de la consultation rédigé à l'attention du médecin généraliste [6,7].

Les termes utilisés par le praticien pour formuler ses recommandations ont aussi un impact. La pratique médicale, comme tout autre domaine, implique la compréhension d'un jargon. Les soignants y sont tellement habitués qu'ils oublient que certains termes utilisés n'ont aucun sens pour la personne qu'ils ont en face d'eux. Le terme « schizophrénie », par exemple, est compris par la plupart des profanes comme

désignant une personnalité fragmentée ou multiple, pathologie qui ne devrait pas être traitée par des médicaments.

Durant les études cliniques, j'ai fréquemment constaté que ce qui m'était apparu, de prime abord, comme des instructions claires n'avait pas été compris par le patient. Certains ne savaient pas que deux types de comprimés pouvaient leur être proposés contenant soit le principe actif, soit le placebo. Et beaucoup de patients ne saisissent pas que les anticholinergiques qui leur sont prescrits ont pour effet de contrer les effets secondaires de leurs antipsychotiques (voir le chapitre 3).

LA COMPÉTENCE LÉGALE

Quand la santé mentale est concernée, se pose la question des compétences légales pour des mesures d'hospitalisation ou de traitement sous contrainte. L'internement sous contrainte implique que le patient n'est pas apte à donner un consentement valable à ce qui paraît être le meilleur traitement disponible pour traiter son état mental. Bien trop souvent, le fait d'être interné sous contrainte donne lieu à une interprétation qui autorise l'équipe médicale à forcer le patient à prendre son traitement. Mais ce point de vue est incorrect. L'administration forcée d'une médication, que le patient soit hospitalisé volontairement ou sous contrainte, autorise légitimement celui-ci à porter plainte pour agression. À l'inverse, dans les circonstances où l'urgence peut être invoquée parce que le patient est violent et représente un danger pour lui-même et pour autrui, cette agression peut se justifier, que le patient soit hospitalisé sous contrainte ou non.

Une zone d'ombre recouvre le moment où l'équipe de santé mentale perçoit l'émergence d'un problème et la potentialité d'un déferlement de violence. Ce type d'inquiétude aboutira d'autant plus souvent à une intervention prématurée en urgence avec des médicaments si l'équipe de soignants est en sous-nombre ou si la formation de l'équipe est telle qu'elle ne laisse pas de place à des méthodes non médicamenteuses de gestion des comportements difficiles. L'administration forcée d'une médication dans les circonstances qui viennent d'être citées pourrait bien être considérée comme une agression.

Plutôt que de permettre de telles exactions, l'esprit du cadre législatif qui organise l'internement sous contrainte prévoit que le patient, une fois hospitalisé, soit traité avec la même attention qu'un autre. Tout acte devrait être posé comme si les proches du patient étaient constamment présents pour approuver ce qui est en train de se passer.

Ce texte de loi a été initialement rédigé dans le but de protéger le patient, et non dans celui d'autoriser des agressions à son encontre. Les équipes de soins des services psychiatriques semblent parfois avoir oublié ce fait, à tel point qu'au tournant du XXIe siècle, les patients internés sont parfois dans des situations comparables à celles souvent déplorables des personnes enfermées dans des établissements pénitenciers.

Ceci étant dit, tout va dépendre des compétences de l'équipe soignante. Nombreux sont les soignants qui ont la faculté remarquable d'entraîner les autres à travailler à partir d'interventions subtilement réfléchies qui reposent sur leurs valeurs éthiques, leur intégrité, leur force de caractère ou l'utilisation de trucs et ficelles du métier. Mais celle-ci me semble être en voie de disparition, et l'actuel excès de confiance dans les méthodes de traitement pharmacologique pourrait bien aller à l'encontre du développement de ces facteurs humains. Plus les règles de bonnes pratiques, les protocoles de traitement ou les parcours de soins sont directifs, plus ils risquent d'entamer la confiance d'une équipe de soins dans ses propres ressources et sa possibilité d'agir dans le seul intérêt du patient. Malheureusement, les compétences fines en matière de gestion d'un patient ne sont, quant à elles, pas aisément codifiables.

Actuellement, les législations et les procédures concernant la protection des malades mentaux et les droits des patients sont en voie d'intégration dans les soins de santé. Il n'est pas encore possible de voir toutes les conséquences que cela aura sur les dispositifs thérapeutiques.

L'OBSERVANCE

La problématique de l'observance est intriquée dans celle du consentement. Une personne qui ne consentirait pas au traitement a peu de chance de le poursuivre. Et lorsqu'elle y consent, c'est en général provisoirement. Par exemple, consentir à prendre un antidépresseur débouchera sur une réelle acceptation si et seulement si un effet positif est ressenti.

Les firmes pharmaceutiques ont utilisé l'argument de la mauvaise observance pour mettre sur le marché des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) qui se prennent en une dose unique par jour. Il ne faut pas confondre cet argument strictement commercial avec une solution au problème posé. L'adhésion au traitement repose bien plus sur la qualité de relation avec le prescripteur et des informations reçues par le patient. Le premier de ces deux éléments étant le plus important, comme le démontrent des recherches récentes [8]. Un célèbre mot d'esprit de William Osler suggère que l'aspect le plus caractéristique de l'être humain est sa propension à s'automédiquer industriellement ou, en d'autres termes, que les patients ont souvent bien plus confiance dans leurs comprimés que dans leur thérapeute. Si les patients choisissent néanmoins d'abandonner leur traitement dans un tel contexte, cela pourrait également illustrer la qualité de la relation qu'ils ont avec leur thérapeute.

Un autre élément fondamental dans cette équation est la situation personnelle du patient. Se retrouver dans une position de patient est un aléa de la vie quotidienne parmi d'autres, au même titre que la reprise ou la perte d'un emploi, l'éducation des enfants, les relations sexuelles ou la conduite automobile [4]. Les équipes de soins et les autres intervenants en santé mentale en sont bien plus conscients que leurs collègues médecins, et sont bien placés pour expliquer aux patients comment les effets indésirables ou le traitement en lui-même vont interférer avec ces autres éléments tout aussi importants. Cette problématique se retrouve dans tous les domaines des soins médicaux, tant dans le traitement du diabète que dans le champ de la santé mentale [9].

Un des outils qui peut aider le patient ou son référent à faire face au pouvoir médical est le recueil de données objectives. Le patient peut remplir une échelle de scores d'évaluation des effets indésirables comme celle de l'université de Liverpool (Liverpool University Side Effect Rating Scale [LUNSERS]) [10], puis voir comment un médecin qui prétend avoir une approche scientifique répondrait aux questions soulevées par celle-ci.

Une façon plus spécifique d'aborder ce problème serait d'élaborer des échelles de scores spécialement conçues pour chaque problème rencontré par le patient, ce qui peut être assez facile à réaliser (voir la figure 24.1). Avec des échelles de ce type, la personne (assistée si nécessaire par un soignant référent) pourrait donner une mesure de son envahissement par ses hallucinations auditives et en parallèle de sa prise de poids, de sa rigidité ou de son dysfonctionnement sexuel. L'évolution des problèmes provenant d'une part de la maladie et de l'autre du traitement pourrait être enregistrée d'une semaine à l'autre et présentée au prescripteur à la consultation suivante (figures 24.2 à 24.4).

Questionnaire d'autoévaluation

Les problèmes ou expériences habituelles (notez votre problème particulier)

1 Aujourd'hui, combien de fois avez-vous ressenti des idées paranoïdes, une humeur dépressive, etc ?

Pas du tout ☐☐☐☐☐☐☐☐☐ Souvent

2 Aujourd'hui, combien de fois avez-vous entendu des voix ?

Pas du tout ☐☐☐☐☐☐☐☐☐ Souvent

La détresse causée par les expériences ou les problèmes inhabituels

1 Aujourd'hui, à quel point avez-vous souffert de vos idées paranoïdes ?

Pas du tout ☐☐☐☐☐☐☐☐☐ Beaucoup

2 Aujourd'hui, à quel point avez-vous souffert à cause de vos voix ?

Pas du tout ☐☐☐☐☐☐☐☐☐ Beaucoup

Les effets indésirables (notez les effets indésirables que vous ressentez)

1 Aujourd'hui, à quel point avez-vous ressenti une agitation causée par votre médication ?

Pas du tout ☐☐☐☐☐☐☐☐☐ Fortement

2 Aujourd'hui, à quel point avez-vous eu la bouche sèche, un trouble de la fonction sexuelle, etc ?

Pas du tout ☐☐☐☐☐☐☐☐☐ Fortement

Les opinions par rapport à la médication

1 Aujourd'hui, j'ai senti que ma médication :

Ne m'a pas aidé ☐☐☐☐☐☐☐☐☐ M'a beaucoup aidé

2 Aujourd'hui, j'ai souffert d'effets indésirables :

Pas du tout ☐☐☐☐☐☐☐☐☐ Beaucoup

Figure 24.1 Questionnaire d'autoévaluation utilisé pour déterminer ce que ressent une personne qui reçoit une médication psychiatrique.

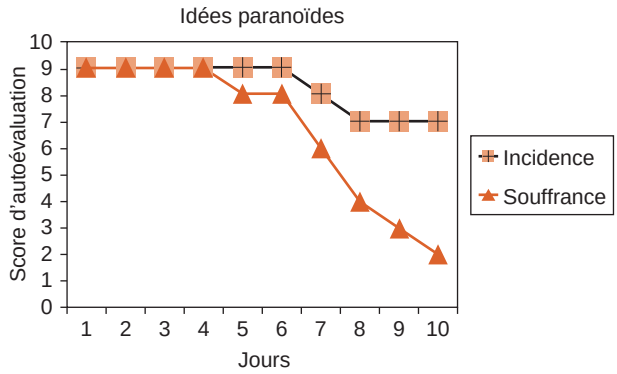

Figure 24.2 Intensité des épisodes et de la souffrance psychique liée à un syndrome paranoïde, selon le questionnaire d'autoévaluation.

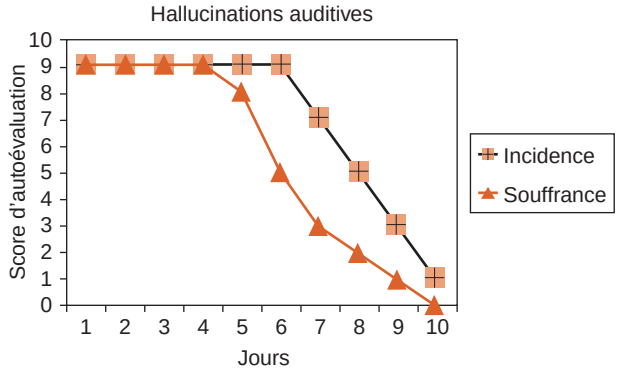

Figure 24.3 Intensité des épisodes et de la souffrance psychique occasionnée par les hallucinations auditives, selon le questionnaire d'autoévaluation.

LA PRESCRIPTION

L'impact de la prescription doit également être considéré quand il est question d'observance et de consentement. À l'origine, une ordonnance est une injonction donnée au pharmacien de délivrer une médication particulière. Ce n'était pas, il fut un temps, la seule façon de se procurer des médicaments. La plupart des spécialités pharmaceutiques, comme la thalidomide, par exemple, se vendaient directement au comptoir. Puis pendant longtemps, au départ d'une première prescription, le patient put aller rechercher indéfiniment le même produit chez le pharmacien.

Cette situation a été modifiée en 1951, quand les agences de régulation aux États-Unis ont exigé que la plupart des substances soient délivrées uniquement sur ordonnance [11]. Entre 1951 et 1962, cette évolution s'opposa à une certaine résistance. La catégorie de substances qui devaient être soumises à prescription avait été instaurée en 1914 pour limiter la disponibilité de produits tels que la cocaïne et les opiacés.

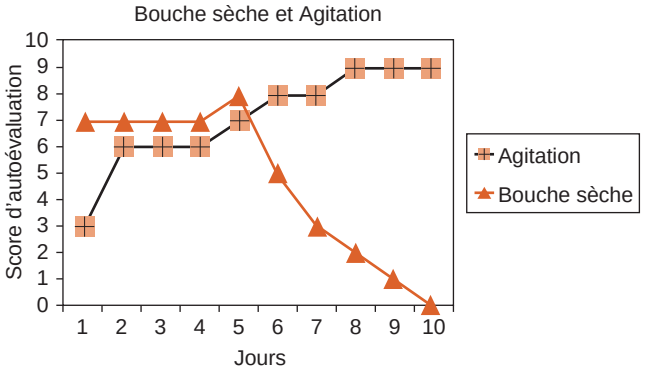

Figure 24.4 Effets indésirables tels que la sécheresse de bouche et l'agitation, selon le questionnaire d'autoévaluation.

Quand cette restriction fut étendue en 1951 à des médicaments réellement efficaces, comme les nouveaux antibiotiques, cela ne fut pas bien compris. Pourquoi un système destiné à contrôler des consommations abusives serait-il étendu à de simples citoyens ?

C'est le scandale de la thalidomide en 1962 qui consolida ce nouveau système. Ce qui fait que depuis lors, nous sommes tous obligés de nous soumettre au contrôle de professionnels pour tout ce qui touche à notre santé d'une façon qui n'avait pas cours auparavant.

Ces dernières années, quelques nouveaux médicaments « miracles » sont devenus disponibles directement au comptoir des pharmaciens dans certains pays, comme les agents antagonistes de l'histamine H_2, la cimétidine et la ranitidine, par exemple. Pour quelles raisons les ISRS et les antipsychotiques ne seraient-ils pas également disponibles de cette façon ? Du point de vue de la sécurité et des interactions possibles avec d'autres médicaments, les ISRS sont au moins aussi sûrs que les antagonistes H_2. Si la chlorpromazine avait été disponible directement au comptoir, on pourrait parier, sans prendre trop de risque, que les personnes la prenant en automédication ne l'auraient jamais consommée à des mégadoses telles que celles qui ont été prescrites par les cliniciens durant les années 1960, 1970 et 1980. Elles auraient probablement directement opté pour de faibles doses qui sont actuellement considérées comme optimales.

S'ils avaient été vendus directement par les pharmaciens, les antidépresseurs tricycliques auraient probablement été commercialisés en tant que toniques plutôt qu'antidépresseurs. En effet, ils améliorent le sommeil, l'appétit, donnent de l'énergie, etc. Vus sous cet angle, ils auraient été beaucoup mieux acceptés par de nombreuses personnes. Une partie du succès des médecines alternatives et des thérapeutiques qu'elles proposent provient de ce qu'elles laissent le patient gérer sa santé et n'induisent pas le même rapport avec la maladie. Si vous êtes stressé ou surmené (ce qui nous arrive à tous de temps à autre), vous pouvez prendre du millepertuis le temps que cela passe, alors que pour prendre du Prozac®, un diagnostic de pathologie mentale doit d'abord vous être assigné.

Cette question de l'obligation d'en passer par une prescription est dès lors intimement liée à celle de la maladie. En 1962, la FDA (Food and Drug Administration, aux États-Unis) a tenté de diminuer les risques potentiels des traitements en restreignant l'usage des médicaments à ceux qui étaient réellement malades, de telle façon que ces risques soient compensés par des bénéfices évidents. Dans le cas de la dépression, le problème est différent. Nombreux sont ceux qui rejettent le modèle biomédical dans ce cadre. Ils ne consentent pas au traitement sur cette base et, très souvent, n'y adhèrent pas. De plus, ce que les agences de régulation semblent ne pas avoir anticipé, c'est que les firmes pharmaceutiques allaient stratégiquement se mettre à créer et à vendre des maladies. Puisqu'elles sont contraintes à commercialiser leurs produits pour de vraies maladies, elles ont remis au goût du jour ce vieux subterfuge qui consiste à faire de tout homme bien portant un malade qui s'ignore (voir la section 11).

CHAPITRE

25

L'abus pharmacologique

- Introduction 272
- Description du problème 272
- La dynamique de l'abus 273
- Les «droits» liés à la prescription 275
- La conscience du problème 276
- La gestion des abus 278

INTRODUCTION

À l'époque où la chlorpromazine fut introduite pour la première fois, les médecins prescrivaient et les patients prenaient les médicaments qui leur étaient ainsi délivrés. À l'heure actuelle, au contraire, la prescription d'un médicament suppose que le patient a compris le but de celle-ci, la nature et la durée du traitement et de ses alternatives, les chances de succès et les risques liés aux effets indésirables. Les patients devraient être encouragés à poser toutes les questions qu'ils jugent utiles au prescripteur qui, à son tour, serait censé répondre de la façon la plus transparente possible.

Évidemment, le respect de l'autonomie du patient doit être pondéré par la prise en compte de celle des autres. La pratique psychiatrique est un des rares domaines dans le champ de la médecine où, à certaines occasions, un traitement doit être administré sans le consentement du patient [12,13]. La société a, dès lors, mis en place des dispositifs pour compenser cette perte d'autonomie. Mais dans la réalité de la pratique clinique, la situation n'est pas aussi rose.

L'argumentaire qui va être développé plus bas ne s'applique pas aux situations d'urgence ou aux quelques cas dans lesquels les praticiens doivent céder à la pression environnante et intervenir avec un consentement du patient partiel ou forcé. Il concerne plutôt ces pratiques très banales, que l'on rencontre surtout avec les antipsychotiques, dans lesquelles le clinicien, par une approche paternaliste, va induire insidieusement une perte d'autonomie du patient qui peut être contre-productive du point de vue thérapeutique et éthiquement douteuse.

DESCRIPTION DU PROBLÈME

Considérons ce qui suit. De nombreux patients, lors de leur première admission à l'hôpital, vont être mis sous médication et ne sauront pas que les doses prescrites

dépassent les limites recommandées dans la pharmacopée locale ou nationale, et sont très largement supérieures à celles qui ont montré une efficacité optimale lors des études cliniques. Ils seront ignorants du fait qu'il n'y a aucune justification pharmacologique à une prescription combinée de deux antipsychotiques par voie orale ou d'un de ces mêmes produits sous forme orale associé à une forme dépôt, ou encore à un cocktail d'anticonvulsivants et d'antipsychotiques. Lorsqu'ils recevront un anticholinergique, on ne leur dira peut-être pas que celui-ci agit comme antidote pour contrer les effets indésirables du traitement de base. Et s'ils le savent, ils ignorent en général qu'il est tout à fait possible de se passer de ce type de produit. S'ils prennent un antidépresseur en association avec un antipsychotique, il y a peu de chance qu'on les ait informés du fait que cette « dépression » pour laquelle ils sont traités est sans doute une conséquence de la prise d'antipsychotiques et que, si c'est le cas, elle ne répondra pas aux antidépresseurs.

De façon plus générale, on peut s'inquiéter du fait que les traitements des patients soient interrompus brutalement dès leur arrivée à l'hôpital et qu'un nouveau traitement soit instauré immédiatement sans que l'on se soucie d'un éventuel syndrome de sevrage lié aux produits précédents. Les antidépresseurs et les antipsychotiques sont utilisés en pratique comme si le fait de passer d'une substance à une autre était aussi simple que de changer de compléments vitaminiques, alors que ce n'est absolument pas le cas. En réalité, mettre des patients sous médication psychiatrique s'apparente à leur infliger un événement de vie stressant pharmacologique.

Des doutes ont été exprimés quant à la fréquence à laquelle, en pratique, les patients consentent valablement à la plupart des traitements qui leur sont prescrits, et ces préoccupations croissantes ont incité une commission du Collège royal des psychiatres (The Royal College of Psychiatrists for United Kingdom and Northern Ireland) à rédiger des règles de bonnes pratiques en matière de prescription [14]. Malgré cela, dans la pratique clinique, on observe une certaine légèreté par rapport à ces questions qui mènent à des situations abusives. Pour illustrer plus clairement ce propos, nous allons maintenant tenter d'établir une comparaison entre la dynamique qui est à l'œuvre dans les situations d'abus sexuels et celle que l'on observe tous les jours dans notre domaine.

LA DYNAMIQUE DE L'ABUS

Comme dans les autres formes d'abus, la « victime » d'une « prescription abusive » peut être dépendante de son « abuseur » [15]. Cette dépendance peut provenir d'un manque d'offre de services psychiatriques dans la région où vit la victime, ce qui l'oblige à s'adresser à un prescripteur particulier. Une autre cause est que les médicaments psychiatriques ne peuvent pas être obtenus sans ordonnance. La victime doit, dès lors, maintenir une interaction avec l'abuseur et faire face à sa supposée bienveillance. Un contre-argument à ce qui vient d'être dit serait qu'il y a une marge entre l'emprise exercée sur un enfant dans le cadre d'un abus et la pire négligence dont un clinicien pourrait se rendre coupable, comme par exemple d'utiliser des méthodes de traitements dépassées. Les médecins, en effet, ne « violent » pas leurs patients. Mais l'utilisation de cette métaphore reste néanmoins pertinente, puisqu'elle nous

permet de prendre conscience du tort qui peut être causé par un clinicien qui prétend « savoir ce qui est bon » pour son patient.

Comme dans les autres formes d'abus, il y aura nécessairement très peu de révélation de ce qui est en train de se passer, pour diverses raisons. D'abord, pour pouvoir se plaindre, il faut être en mesure de parler ouvertement de la nature de sa souffrance psychique, ce que les victimes auront du mal à faire. Il peut y avoir également une crainte légitime de représailles qui pourraient, par exemple, se traduire par une augmentation de la dose du traitement dont on se plaint. Et puis, en plus d'être vue comme un malade, la victime de prescriptions abusives court le risque d'une stigmatisation supplémentaire en étant perçue comme une mauviette. Finalement, il est difficile d'exposer publiquement ses préoccupations dans ce domaine puisque, en se plaignant de troubles nerveux ou d'autres difficultés liées à un traitement, la personne risque de conforter les autres dans l'idée que ce dont elle parle, c'est bien du problème pour lequel le traitement a été prescrit.

Par ailleurs, beaucoup de gens ne font pas explicitement le lien entre leur traitement et l'état dans lequel ils se sentent [16,17]. Ce n'est parfois que lorsqu'ils sont examinés par quelqu'un d'autre qu'ils deviennent conscients du fait que leur médication peut être en rapport avec des symptômes tels que l'anxiété, la dépression, la démotivation, la fatigue, divers symptômes psychosomatiques, la nervosité, l'impulsivité, l'irritabilité, la prise de poids, les troubles sexuels, les idées suicidaires, la désaffectisation et autres.

Et quand les patients se plaignent, ils trouvent rarement autour d'eux quelqu'un qui soit en position de les supporter dans cet effort de reconnaissance. Ce point est particulièrement important, comme dans les autres formes d'abus. En effet, la personne peut subir une forte pression de la part de son entourage (la famille, les amis et même les professionnels de santé mentale) pour qu'elle s'accommode de sa situation et qu'elle accepte de s'attribuer la cause de ces problèmes. Ceci va contribuer à développer chez elle une impression d'infirmité et un déni des difficultés qu'elle ressent. De plus, les firmes pharmaceutiques ont régulièrement réfuté les plaintes des patients liées aux traitements. En supprimant, par exemple, des conclusions de leurs études, les données qui apportaient les preuves de l'existence de troubles inquiétants, elles ont achevé le travail d'étouffement de la plainte.

En poursuivant notre comparaison, l'imprédictibilité et la durée de la période d'abus aggravent le phénomène. Ceci concerne notamment la façon dont le produit envahit les différents aspects de la vie du sujet et le degré auquel la prescription est perçue comme une réponse à une opposition plutôt que comme un moyen raisonnable et concerté d'atteindre un objectif thérapeutique. Lors d'incidents violents dans un dispositif clinique, cette dernière question prend une tournure particulière puisque dans un tel cas, l'équipe soignante devient juge et partie.

La poursuite de l'abus se justifie bien souvent parce que l'arrêt de la médication pose de sérieux problèmes. Ceux-ci sont, en règle générale, interprétés comme une réapparition de la maladie traitée. Nous disposons actuellement de suffisamment de preuves qui attestent de cette confusion entre une rechute et le syndrome de sevrage lié à la diminution ou à l'arrêt du traitement (voir les chapitres 22 et 23) [18]. La seule position éthiquement défendable serait plutôt de ne pas réinstaurer le traitement.

Un dernier point à relever est que les cliniciens s'abstiennent de prévenir les patients des risques d'apparition de dyskinésies tardives et autres syndromes de stress parce que cette problématique les met mal à l'aise.

LES «DROITS» LIÉS À LA PRESCRIPTION

Ce risque d'abus pourrait provenir en partie du fait que les médicaments psychiatriques ne sont disponibles que sur ordonnance. La principale raison de l'extension à quasi tous les médicaments, en 1950, de leur obtention sur ordonnance était que la quantité d'informations nécessaires pour faire bon usage d'une nouvelle médication est trop importante pour être inscrite sur la notice. Le passage par un prescripteur garantissait pour le législateur le fait que les informations utiles pour un patient en particulier lui seraient transmises par ce biais.

Mais cette réglementation a conféré un pouvoir supplémentaire au prescripteur quant au choix de la démarche thérapeutique qu'il convient de suivre. Tout ce qui s'écrit sur une ordonnance fait référence à l'opinion du médecin, à la différence de ce qui se passe quand les patients gèrent eux-mêmes leur problèmes avec des moyens non thérapeutiques, des médicaments en vente libre ou des compléments alimentaires. Les possibilités d'abus liés à cette réglementation furent dénoncées par le sénateur Estes Kefauver, qui présidait l'audition qui a conduit à l'amendement de 1962 de l' «US Food and Drug Act», par ce commentaire soulignant le caractère exceptionnel que l'on conférait alors au médicament : «Celui qui écrit l'ordonnance n'est pas celui qui consomme le produit et celui qui le consomme n'est pas celui qui décide.»

Les abus potentiels de prescription de ce type s'appliquent à toutes les sortes de médicaments. Des évaluations récentes montrent que les pathologies induites par les médicaments sont la quatrième cause de mortalité et seraient à l'origine de plus d'un tiers des admissions à l'hôpital [19]. Dans le domaine de médicaments psychiatriques, cette problématique a un caractère plus insidieux. Le développement récent de mouvements de protection des malades mentaux permet de dénoncer ces problèmes d'abus dans les services de psychiatrie. Mais alors que les mouvements féministes ont été capables de modifier les perceptions habituelles en matières d'abus sexuels ou de harcèlement, tant au niveau législatif qu'en termes de prise de conscience par la société, les patients «psychiatriques» ont peu de moyens d'action à leur disposition et sont d'autant plus vulnérables qu'ils sont généralement mal perçus. Et cette situation semble s'aggraver ces derniers temps.

Reprenons, à ce propos, la question de l'observance. Les firmes pharmaceutiques ont mis l'accent sur cette question de l'adhésion du patient à son traitement pour augmenter le niveau de vente de leur produit.

Un mouvement d'autosupport de patients, Recovery, s'est organisé afin d'aider les personnes à vivre leur pathologie mentale même sévère dans leur contexte de vie habituel et de ne pas laisser la maladie orienter leurs choix. Cette approche permet de prendre en compte les préoccupations fondamentales des patients et d'adapter le traitement en fonction de celles-ci. Malheureusement, ce mouvement a été rapidement récupéré par les firmes pharmaceutiques qui ont tenté de persuader les patients

et leur entourage que le maintien d'une médication constante était la seule façon d'être réintégré socialement.

Les firmes cherchent également des moyens de contourner les médecins pour avoir un impact direct sur les patients dans ce domaine. Toutes les méthodes utilisées, dans les autres domaines de notre vie quotidienne, pour nous vendre des biens de consommation dont nous n'avons pas besoin, sont déployées dans le domaine de la santé et de la santé mentale en particulier, que ce soit par le biais de cartes de fidélité ou de textos pour vous rappeler de prendre vos médicaments. Le cadre d'une équipe de santé mentale peut être étendu, grâce à un financement provenant des firmes, par l'engagement d'une infirmière dont la seule fonction est de s'assurer que les patients prennent bien le médicament de la firme [20]. L'implication des firmes dans la rédaction de règles de bonnes pratiques (voir la section 11) fait qu'il devient difficile de ne pas prescrire les nouveaux produits, même s'ils ne présentent pas d'intérêt par rapport aux anciens. Les médecins reçoivent des primes s'ils atteignent leur objectif, qui est un pourcentage déterminé de patients avec une pathologie particulière prenant leur traitement promotionné. Les politiques et les gestionnaires de services de santé mentale se laissent convaincre du fait que 85 % des réadmissions seraient liées à la non-observance thérapeutique et qu'il est indispensable de mettre l'accent sur cette question si nous souhaitons faire des économies sur le budget des soins de santé. De façon encore plus inquiétante, les firmes déforment les arguments de la bonne relation thérapeutique, de l'éducation des patients et de l'expertise conjointe en y glissant subrepticement les notions de surveillance de l'observance et du contrôle du traitement par l'entourage. Il est de plus en plus difficile de faire marche arrière et la question m'est posée telle quelle : « Comment justifiez-vous, Dr Healy, votre action qui vise à empêcher les patients de suivre un traitement qui a prouvé son efficacité et le fait de vous associer à eux en vous rendant complice de l'arrêt de leur traitement ? »

Les différents facteurs qui viennent d'être cités et les préoccupations au sujet de la violence potentielle des patients psychotiques ont amené différents pays à légiférer pour imposer, dans le cadre de la loi sur la protection des malades mentaux, des post-cures sous contrainte afin d'obliger les patients à poursuivre leur traitement à la sortie de l'hôpital. Cette mesure ne devait être destinée à l'origine qu'à 1 % des patients psychotiques mais en pratique, dans certains endroits, plus de 25 % des patients sont maintenus sous antipsychotiques en forme dépôt dans le cadre de ce type de contrainte, et dans la plupart des cas sans aucune possibilité de faire appel. Tout ceci illustre parfaitement de quelle façon la situation actuelle favorise de graves abus.

LA CONSCIENCE DU PROBLÈME

Comme pour le harcèlement sexuel et les autres formes d'abus, il y a une tendance à banaliser cette situation en l'assimilant aux situations inhérentes à la condition humaine. Et beaucoup de gens préfèrent penser que l'étendue et les conséquences des prescriptions abusives sont surestimées. Selon eux, si le problème était si grave, on aurait déjà tenté d'y apporter des solutions. Notre aveuglement donne la mesure

de la façon dont nous avons tous été abusés. La majorité des équipes médicales et des infirmières psychiatriques ont dû obéir à leurs maîtres de stage durant leur formation et administrer des doses de médicaments qui leur semblaient injustifiées. La plupart des collègues avec lesquels j'ai été formé auraient envisagé sans problème de pratiquer une narcose à l'halopéridol chez une jeune femme alors qu'elle ne présentait pas un comportement excessivement perturbé. Ce qui consiste à donner 10 mg d'halopéridol en intraveineuse toutes les heures pendant plusieurs jours en continu. Dans l'hôpital où j'ai travaillé jusqu'au milieu des années 1990, le traitement standard instauré chez tous les patients psychotiques (même chez des femmes de plus de 60 ans) était de l'halopéridol à raison de 10 mg, 4 fois par jour. Des doses de plus de 1000 mg de flupentixol (équivalent à 20 000 mg par jour de chlorpromazine) n'étaient pas rares dans la gestion d'états pathologiques chez certaines jeunes femmes [21].

On peut alors se demander dans quelle mesure l'essentiel des bénéfices obtenus avec de la clozapine en monothérapie lors de sa mise sur le marché ne vient pas du fait que ce sont justement ces patients susceptibles de recevoir des prescriptions abusives qui ont reçu en premier lieu ce nouveau traitement. L'effet positif observé était probablement dû au fait qu'ils n'étaient plus empoisonnés comme ils l'étaient auparavant (voir le chapitre 2). Les expériences menées par des chercheurs sur des volontaires sains valident cette hypothèse. Dans certaines de ces études, les effets de petites doses d'antipsychotiques sur ces sujets sains ont été filmé, ce qui a permis d'observer que leur comportement se modifiait à un tel point qu'ils devenaient impossibles à distinguer de patients atteints de schizophrénie avec des symptômes négatifs prédominants. De pareils résultats ont également été obtenus grâce à l'utilisation d'échelles de scores destinées à évaluer les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie, qui ont également montré que les volontaires sains développent des symptômes négatifs sous médication.

En général, les résultats de ces recherches n'ont pas été publiés par crainte que cela n'entrave la recherche sur ce type de population, vu les difficultés méthodologiques qu'elles impliquent.

Une unique dose de 5 mg d'halopéridol donnée en aveugle (sans qu'ils le sachent) à des volontaires sains va invariablement produire de l'agitation et de la dysphorie, et parfois des idées suicidaires [16,22]. Ces effets peuvent durer plus de 1 semaine. Boire de l'alcool et rester au lit dans le but de réduire les stimulations extérieures est la meilleure façon de soulager ce problème. Mais ces comportements, quand ils se manifestent chez des patients, sont interprétés comme des symptômes de la maladie. Et les patients qui affirment qu'une grande partie de leurs symptômes pourrait être causée par la médication sont rarement entendus.

Un cas clinique peut nous aider à comprendre ce problème. M.C. est une femme de 65 ans bien éduquée et s'exprimant clairement, qui traverse pour la première fois de sa vie un épisode dépressif. On détecte chez elle une ostéoporose qui limite le choix des antidépresseurs pouvant lui convenir. Le traitement avec de la sertraline lui est proposé. Quelques semaines après le début du traitement, elle développe des douleurs thoraciques, probablement de l'angor, et une oppression respiratoire. Après son passage en clinique, j'écris à son médecin généraliste pour lui proposer un changement d'antidépresseur. Il n'en tient pas compte. Un rapport est envoyé au

patient, évoquant la possibilité que l'ISRS soit à l'origine de l'angor et de la dyskinésie respiratoire et lui proposant une modification de traitement, mais celui-ci n'a pas plus d'effet. Le médecin, de son côté, a supposé que l'angor n'avait rien à voir avec le traitement antidépresseur. Il a plutôt posé un diagnostique d'attaque de panique qui dès lors impliquait la poursuite du traitement avec un ISRS. Cette patiente poursuit donc le traitement. Elle craint, étant donné les problèmes manifestes qu'elle ressent, que si elle arrête sa médication et est amenée ensuite à rappeler son médecin pour une urgence, celui-ci ne se fâche et refuse de l'aider en cas de besoin. Le médecin généraliste finit par être convaincu de l'opportunité d'un changement de traitement et après quelques semaines, les douleurs et l'oppression de M.C. disparaissent.

Ce cas clinique illustre à quel point les gens peuvent devenir dépendants dans un cadre thérapeutique.

Les enfants sont encore moins capables de faire confiance à leurs propres perceptions. S'ils ressentent une perturbation induite par un médicament, ils pourront difficilement faire face aux interprétations contradictoires des cliniciens ou de leur parents. Ceci n'est pas qu'une question théorique. Ces dernières années, la prescription d'antidépresseurs et d'antipsychotiques chez les enfants a fortement augmenté. On estime à plusieurs millions par an le nombre de prescriptions rien qu'aux États-Unis [23–25], et ce malgré le fait que les essais cliniques randomisés réalisés avec ces médicaments sur une population pédiatrique n'ont pas montré de bénéfices par rapport au placebo. Ceci soulève une grave question éthique. Quelle est la place de ce type de traitement chez les enfants, quand on connaît les risques qu'ils encourent et leur dénuement face à des prescriptions abusives ?

LA GESTION DES ABUS

Comme dans d'autres situations d'abus, les effets négatifs des prescriptions abusives resteront invisibles tant qu'il y aura une méconnaissance du problème. Une fois que celui-ci sera reconnu, il deviendra possible d'évaluer le coût des conséquences de telles prescriptions. Celui-ci inclut les dépenses liées aux hospitalisations plus fréquentes, à la mauvaise adhésion au traitement (la plupart des médicaments achetés et remboursés par la Sécurité sociale ne sont pas consommés) et l'augmentation des congés maladies.

En principe, les pratiques médicales ne sont pas sujettes à des poursuites légales tant que l'on peut démontrer qu'une proportion suffisante de la profession applique les mêmes traitements. Dans les cas de prescriptions abusives, on peut imaginer dès lors qu'une plainte en justice ne sera suivie d'effet que dans les cas les plus extrêmes. Pourtant, les preuves de l'abus sont disponibles, puisque toutes les ordonnances émises sont enregistrées. Il est rare de disposer d'un type de preuve aussi flagrant. Mais de toute façon, très peu de personnes souhaitent entamer une action en justice de peur de compromettre leur relation non seulement avec le prescripteur, mais avec toute la profession.

Le potentiel d'abus est inhérent à toutes les formes de thérapie et, en pratique, peut se produire tant dans les diverses formes de psychothérapie qu'en pharmacothérapie de routine. Cette question de l'abus dans le dispositif thérapeutique s'est

retrouvée au centre d'une action en justice appelée « le cas Osheroff ». Ce patient dépressif fut traité pendant 9 mois par une approche psychothérapeutique qui ne donnait pas de résultat. Un traitement par antidépresseur qui lui fut prescrit au terme de ce laps de temps amena une rapide amélioration de son état, mais il était trop tard pour sauver son mariage et son emploi. Cette situation fut débattue en long et en large dans les pages de l'*American Journal of Psychiatry* [26,27]. Les conclusions furent qu'on ne pouvait pas se mettre d'accord sur le fait qu'une thérapie devait nécessairement apporter les preuves de son efficacité mais tous les auteurs, en revanche, conclurent que persister dans une seule approche théorique alors qu'aucun progrès n'avait pu être démontré et que les différentes options alternatives n'avaient pas été passées en revue était indéfendable. Une autre question se pose alors. Si une thérapie paraît efficace, le fait de ne pas envisager d'autres alternatives serait-il aussi considéré comme une forme d'abus ?

Le cas Osheroff met en évidence le fait qu'une règle de bonnes pratiques applicable à tous les thérapeutes, pharmacothérapeutes inclus, serait de préciser quels sont leurs objectifs, pendant combien de temps ils comptent persister dans une forme de thérapie s'il n'y a pas de réponse ou une réponse partielle, et quelles autres options thérapeutiques ils envisageraient si les bénéfices attendus n'étaient pas atteints. Ces recommandations furent retranscrites en 1997 dans une déclaration de consensus de la British Association for Psychopharmacology pour les prescriptions de médicaments psychiatriques chez les enfants souffrant de troubles de l'apprentissage [28].

On pourrait pousser cette idée encore plus loin. Reprenons la situation décrite au sujet de la loi sur la protection des malades mentaux. Le traitement appliqué à un patient interné, dans ce contexte, n'est acceptable que s'il est administré selon les mêmes critères que si l'un de ses proches était témoin de la scène. Faisons maintenant un parallèle avec la psychopharmacologie telle qu'elle sera pratiquée tant que le statut des médicaments psychiatriques disponibles uniquement sur ordonnance ne sera pas révoqué. Les thérapeutes, dans ce cas, devraient idéalement pratiquer la pharmacothérapie avec la même rigueur que si un médecin de l'entourage ou un avocat était présent pour observer ce qui se passe. La prise de conscience qui s'impose, pour ma part, en poursuivant cette logique est que si un de mes parents ou amis venait à souffrir d'un état psychotique sévère, je ne saurais a priori pas quoi faire et ne verrais aucune attitude défendable en dehors d'un travail d'équipe de qualité.

CHAPITRE

26

La responsabilité

Les dommages occasionnés par les médicaments 280
Les bénéfices et les risques 282
Les essais cliniques et la mise en cause juridique 283
L'affaire « Prozac® » 283

LES DOMMAGES OCCASIONNÉS PAR LES MÉDICAMENTS

La responsabilité en matière de dommages occasionnés par les médicaments n'est devenue une préoccupation dans la sphère publique que très récemment. Pourtant, les inquiétudes du public concernant ces questions ne datent pas d'hier. Elles ont fait suite à différents scandales : celui de la thalidomide dans les années 1960, des antipsychotiques et des dyskinésies tardives dans les années 1970, de l'Opren®, un anti-inflammatoire, dans les années 1980, et bien d'autres [29]. En psychiatrie, les premiers problèmes se sont posés, au Royaume-Uni, avec les benzodiazépines, tandis qu'aux États-Unis, ce sont plutôt les antipsychotiques et les dyskinésies tardives qui ont occupé le devant de la scène. Dans les deux situations, les discussions ont pris une tournure passionnelle, avec des déclarations soit alarmantes, soit dédramatisantes concernant la fréquence de ce type de dommages.

Les causes de ceux-ci sont diverses : des effets toxiques directs, une surprescription, l'adjonction d'additifs impurs ou encore une réaction allergique déclenchée par le principe actif ou un des additifs. Mais qui est responsable quand de tels dommages surviennent ?

Dans le cas d'un décès causé par une infection bactérienne à germes multirésistants, un membre de la famille pourrait imputer ce drame à un excès de prescription d'antibiotiques qui aura contribué à la prolifération de ce type de germe. Pour ce qui est des antipsychotiques, les problèmes sont liés à un usage excessif de ces produits causé d'une part par la promotion excessive des firmes pharmaceutiques et de l'autre par l'actuelle politique en santé mentale. Cette dernière, en effet, en réduisant le nombre de soignants dans les services psychiatriques, contribue à ce qu'on y fasse régner le calme par l'administration de hautes doses de tranquillisants ayant occasionnellement une issue fatale.

La question de la responsabilité est un terrain mouvant sur lequel les firmes, les prescripteurs et les usagers tentent de se maintenir en équilibre. Les firmes s'évertuent

à fabriquer les produits les plus sûrs possibles et, en même temps, tentent de minimiser leurs responsabilités en surchargeant les notices. Les mises en garde et les listes d'effets secondaires sont ainsi faites que si quelque chose ne tourne pas rond, le prescripteur ou l'usager ne pourra s'en prendre qu'à lui-même puisqu'il était prévenu de tout risque possible.

D'un autre côté, dans leur tentative de conquérir de nouvelles parts de marché, les firmes, plutôt que de produire de nouvelles substances, synthétisent des produits qui sont très proches, du point de vue de la structure chimique, de composés déjà commercialisés (« *me-too* »). Cette modification mineure qui permet soit d'entrer en concurrence avec d'autres, soit d'obtenir un nouveau brevet n'apporte pas de bénéfices thérapeutiques supplémentaires, mais peut être responsable d'effets indésirables imprévus.

Quand des dommages irréversibles deviennent apparents, il est difficile de déterminer avec certitude si un médicament particulier est en cause. La personne a t-elle vraiment pris le produit incriminé ? A-t-elle pris autre chose en même temps ? Souffrait-elle d'un trouble préexistant qui a précipité cette réaction inattendue ? Trouver des réponses plausibles à ces questions est devenu encore plus compliqué ces dernières années, vu l'attitude des firmes pharmaceutiques qui vise à minimiser les risques. Elles masquent notamment les effets indésirables en les requalifiant. Par exemple, des actes suicidaires vont être camouflés sous le terme de « labilité émotionnelle » ou le syndrome sevrage sous celui de « symptômes d'arrêt ».

La majorité des troubles induits par des médicaments sont semblables à ceux qui surviennent naturellement. Par exemple, le sevrage des benzodiazépines se manifeste par de l'anxiété, qui est un problème banal. On risque donc facilement de conclure que ce syndrome n'est que la résurgence du problème pour lequel le médicament a été prescrit. Les dyskinésies tardives, quant à elles, sont impossibles à distinguer des dyskinésies qui peuvent apparaître chez des gens qui n'ont jamais pris d'antipsychotiques. Même la déformation des membres causée par la thalidomide peut s'observer en dehors de toute prise de toxique. Les dommages induits par les médicaments se traduisent par l'augmentation de la fréquence d'un problème connu, et non par l'apparition d'un nouveau syndrome. Dès lors, le prescripteur ne peut pas être blâmé lorsqu'il ne fait pas le lien entre un traitement et un effet indésirable.

Même s'il est établi que le produit a effectivement causé un certain dommage, il reste à déterminer si le prescripteur a proposé ce traitement à bon escient. Si ce n'est pas le cas, il a sa part de responsabilité. Est-ce que l'usager a explicitement ou implicitement donné son accord pour prendre le risque qu'implique toute prise de médicament ? A-t-il contribué d'une façon ou d'une autre à l'apparition du problème, par exemple en ne suivant pas un régime sans sel qui lui était conseillé alors qu'il est sous lithium ?

Dans le cas de suicides potentiellement imputables à la prise d'antidépresseurs ou à l'akathisie induite par les antipsychotiques, il est difficile de situer où repose la responsabilité. Il est impossible, dans l'état actuel de nos connaissances, de produire des antidépresseurs ou des antipsychotiques qui n'engendreraient pas ce type de risques. Revient dès lors aux prescripteurs la délicate mission de prévenir les patients des effets indésirables potentiels d'un traitement et de leur dire ce qu'ils doivent faire en fonction de ce qu'ils ressentent. Le cas des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) est particulièrement intéressant, puisqu'il illustre le déni volontaire qu'ont opposé les firmes aux preuves que leurs produits pouvaient induire de

l'akathisie et entraîner des suicides. Comment estimer la responsabilité des firmes au vu de ces réfutations fallacieuses ?

Trois grands principes régissent l'usage de tout médicament. Ils sont repris dans l'encadré 26.1 [30,31].

Encadré 26.1 Les principes qui encadrent la prise d'un médicament

PREMIER PRINCIPE

Aucun médicament ou traitement médicamenteux ne peut être considéré comme tout à fait sûr. La prise de risques est inévitable et est justifiée pour autant qu'elle ne soit disproportionnée par rapport à l'objectif du traitement.

Actuellement, la société dans son ensemble estime que des risques tels que les dyskinésies tardives se justifient dans le cadre du traitement d'une maladie incurable telle que la schizophrénie. Mais que penser de ces mêmes risques lorsque les antipsychotiques sont prescrits pour des états anxieux ou des problèmes de sommeil, ou à des enfants avec de vagues troubles du comportement ?

SECOND PRINCIPE

Si un dommage est constaté suite à un traitement, aucune des parties ne peut raisonnablement être mise en cause pour autant qu'elles aient agi en faisant de leur mieux.

Mais il faudrait alors pouvoir démontrer que tel a bien été le cas, et pouvoir documenter les conseils qui ont été donnés.

TROISIÈME PRINCIPE

La responsabilité est assumée par toute personne sur laquelle repose le traitement.

Cela inclut les infirmières qui manipulent les médicaments et qui ont la responsabilité de donner le bon produit à la bonne dose, le pharmacien qui délivre le bon médicament et potentiellement toute personne qui est dans une position d'autorité pour fournir des avis concernant les risques et les bénéfices d'un médicament, y compris les mères, ainsi que tous ceux qui obtiennent des informations via Internet et les firmes pharmaceutiques qui les mettent en ligne.

LES BÉNÉFICES ET LES RISQUES

L'un des principes fondamentaux de la pratique médicale est la citation « *Primum non nocere* » attribuée à Hippocrate et qui signifie : « Avant tout, ne pas nuire. » Voilà qui invite à réfléchir, mais reflète assez peu la complexité de la clinique. L'utilisation de traitements médicamenteux, par exemple, expose toujours à une prise de risque. Dès lors, la décision de prescrire un traitement devrait toujours impliquer l'évaluation de la balance entre les bénéfices et les risques. Ce sont les développements de l'anesthésie qui ont en premier lieu mis ce dilemme en évidence. Quand cette discipline a pris son essor, il est apparu clairement que certaines personnes risquaient de mourir sous l'effet d'un anesthésiant, mais qu'il fallait accepter l'idée de mettre certaines vies en danger pour en sauver d'autres. Ce constat pourrait concerner tous les types de traitements médicamenteux à l'heure actuelle. Il est donc primordial de s'assurer que la personne traitée va obtenir un bénéfice suffisamment net pour justifier cette prise de risque. Les inconvénients considérables des chimiothérapies invalidantes sont justifiés lorsqu'il s'agit de traiter certains cancers, mais certainement pas pour soigner un rhume ou une dépression.

Prenons l'exemple des antihypertenseurs. Seule une très faible proportion de gens ont absolument besoin de prendre des antihypertenseurs pour faire baisser une hypertension maligne causée par une maladie hypertensive. En revanche, de très nombreuses personnes ont une légère augmentation de leur pression artérielle qui pourrait avec le temps augmenter le risque de troubles cardiaques ou d'accidents vasculaires cérébraux, et d'autres ont une tension plus élevée du simple fait de l'anxiété qu'elles éprouvent lors d'une visite chez le médecin. La mesure d'une tension artérielle trop élevée n'est qu'une indication qu'une maladie hypertensive pourrait être en train de se développer. Dans un tel cas, il est donc recommandé de répéter cette mesure à différents moments et de ne commencer à traiter que si la situation s'aggrave. Pour les gens qui n'ont qu'une légère augmentation, il est légitime de se demander si le risque minime de développer des complications justifie les effets indésirables d'un antihypertenseur (tels qu'une altération des fonctions sexuelles, par exemple) et les inconvénients liés au fait de prendre un médicament à vie.

Jusqu'en 1960, cette balance bénéfices/risques était évaluée, au premier chef, par celui qui prenait un produit. Depuis que les médicaments ne sont disponibles que sur ordonnance, cette pondération est en général réalisée par des cliniciens qui fonctionnent en pilote automatique. Sortir d'une pratique de routine n'est pas chose aisée face à l'argument statistique. Si nous reprenons notre exemple, les dernières recherches montrent que l'hypertension augmente le risque de maladie cardiaque et qu'un traitement médicamenteux pourrait le diminuer. Il faut un sens clinique très développé pour oser affirmer que les risques liés à l'hypertension chez une personne en particulier seront moindres que ceux qu'entraînerait la prise du médicament. Faire part de cette problématique au patient demande un fin doigté de la part du clinicien. Dans les faits, la juste appréciation de ce qu'un médicament peut faire ou ne pas faire pour un patient requiert l'implication de toute l'équipe de soins et pas uniquement celle des médecins. Certains intervenants auront une meilleure analyse de la situation et seront plus habilités à donner leur opinion sur tel ou tel patient.

Un autre exemple de ce qui vient d'être dit est la prescription de statines pour faire baisser un taux de cholestérol chez les personnes âgées, alors que nous ne disposons d'aucune preuve que cela leur est profitable et qu'en revanche nous en connaissons bien les risques. La question de savoir de quoi une personne préférerait mourir ne lui est jamais posée.

Quel que soit le champ de la médecine concerné, les patients ne reçoivent aucune information sur ces questions et leur consentement n'est pas sollicité. Ceci posera certainement à un moment donné des problèmes dont nous ne connaissons pas encore les conséquences [32].

LES ESSAIS CLINIQUES ET LA MISE EN CAUSE JURIDIQUE

L'affaire « Prozac® »

Lors des études cliniques réalisées avant sa mise sur le marché, en 1988, la fluoxétine (Prozac®), un ISRS, avait été associée à l'apparition d'akathisie et d'agitation se

manifestant avec une fréquence et une intensité telles qu'une prescription combinée de benzodiazépines fut recommandée lors des essais cliniques ultérieurs [33]. Cette akathisie causée par le Prozac® est mentionnée dans tous les livres de référence sur les médicaments psychiatriques. Elle est impliquée dans les mécanismes qui conduisent, dans certaines circonstances, à des actes de violence ou au suicide (voir le chapitre 5). Le processus physiologique sous-jacent est relativement bien compris. Malgré cela, Lilly, la firme qui commercialise le Prozac®, n'a pas mentionné l'akathisie lors du rapport des effets indésirables issus des données des essais cliniques.

Un autre effet fréquemment rapporté par les patients est l'émoussement émotionnel, une conséquence directe du mode d'action du produit. Celui-ci a également été mis en évidence dans des études de cas qui ont aussi prouvé que des comportements potentiellement dangereux peuvent en découler. À nouveau, dans les données obtenues à partir des essais cliniques concernant la fluoxétine publiées par la firme, il n'est fait mention nulle part d'un tel problème.

Il existe bon nombre de preuves publiées ou non que la prise d'ISRS est associée à un taux plus élevé d'idées suicidaires. Celles-ci surviennent plus tôt dans le cours du traitement qu'avec les autres antidépresseurs et il y a une forte probabilité que le traitement soit en cause dans certains passages à l'acte suicidaire. Que l'on croie ou non à ce lien de cause à effet, on peut tout de même s'inquiéter du fait que les idées suicidaires induites par les médicaments ne fassent pas partie des items que l'on relève actuellement lors des essais cliniques. Celles-ci ne sont donc pas enregistrées comme effets indésirables de la fluoxétine dans les données compilées par la firme Lilly.

Ces exemples illustrent les nombreux problèmes que posent les données concernant les effets indésirables obtenues à partir d'essais cliniques. Cette impossibilité de tenir compte de nouveaux problèmes constatés est une faille manifeste dans ce système.

Un autre biais est introduit par le fait qu'actuellement, la collecte de données concernant les effets secondaires repose sur les déclarations spontanées faites par les médecins ou les patients (dans certains pays) à la pharmacovigilance. Dans le cas des ISRS, cette méthode ne permettrait de détecter, selon de récentes évaluations, qu'un sixième des effets indésirables comptabilisés lors d'interrogatoires systématisés [33].

Les profils d'effets indésirables publiés à partir des essais cliniques par les firmes sont, de plus, manipulés à des fins commerciales. Seul l'accès aux données brutes nous permettrait de savoir ce qu'il s'est réellement passé durant l'étude. Par exemple, même si ces études font apparaître un taux de dysfonctionnement sexuel sous ISRS qui s'élèverait à 5 % des patients, il est évident en pratique que ce chiffre est bien plus élevé et avoisine les 50 %. Les profils d'effets indésirables tels qu'ils sont diffusés servent pourtant de base de discussions dans les débats académiques ou dans des procédures légales pour contrer les déclarations de plaignants.

Dans ce contexte, nous pourrions aller jusqu'à dire que tout patient qui participe à un essai clinique pour n'importe quel médicament que ce soit dans lequel les effets indésirables sont collectés par une méthode de déclaration spontanée va, sans le vouloir, placer les personnes qui vont par la suite souffrir d'un dommage induit par les médicaments dans un imbroglio juridique potentiel. Et que penser du flou qui entoure la responsabilité du prescripteur ?

Les professionnels de la santé ont incité les patients à entrer dans des essais cliniques en prétextant qu'il s'agit d'un service rendu à la collectivité (bien qu'il soit peu probable qu'eux-mêmes ou leurs proches n'acceptent d'entrer dans de telles études). Mais cette participation généreuse, dans les conditions actuelles, nous porte plutôt préjudice. En effet, les firmes pharmaceutiques s'appuient sur le fait que si un trouble particulier ne se retrouve pas dans les données collectées sur les effets indésirables, cela prouve qu'il n'est pas imputable au produit. Il serait peut-être plus judicieux de ne plus accepter de participer à ces études qui rapportent souvent pas mal d'argent par patient au clinicien qui les réalise, mais ne font qu'augmenter les difficultés d'un recours en justice pour le reste d'entre nous.

Et de fait, refuser de participer à ces études pourrait avoir de nombreux effets positifs. Pour le moment, les firmes pharmaceutiques sont soucieuses pour leur crédibilité de réaliser une partie de leurs études en Europe. S'il devenait difficile d'effectuer ces recherche sur ce continent, les firmes devraient sans doute amender leur formulaire de consentement en précisant que la collecte d'effets indésirables par les méthodes actuelles ne pourra pas servir d'autres objectifs que celui de développer des stratégies marketing. Ou alors, elles pourraient choisir des outils de récolte des effets indésirables plus fiables d'un point de vue scientifique et plus claires d'un point de vue juridique.

Une avancée qui pourrait être revendiquée par les comités d'éthique, les groupes de défense des patients, d'usagers ou autres serait de remplacer les formulaires de consentement éclairé par des contrats liant les patients, les chercheurs et les firmes pharmaceutiques, obligeant ces dernières à donner l'accès libre aux données brutes des études cliniques. Cette question concerne tous les domaines de la médecine, pas uniquement la santé mentale, et devrait mobiliser tant les patients que les gens qui ne le sont pas pour le moment. Les juristes comme les politiciens devraient se pencher sur ces matières, puisque ce sont leurs amis et leurs familles qui pourraient du jour au lendemain subir un dommage induit par un médicament sans possibilité de recours légal.

Références

1. Shorter E., Healy D. Shock Therapy. A history of electroconvulsive treatment in mental illness. New Brunswick : Rutgers University Press ; 2007.
2. Epstein L.C., Lasagna L. Obtaining informed consent : form or substance. Arch Intern Med 1969 ; 123 : 682–688.
3. Bursztajn H.J., Feinbloom R.I., Hamm R.M., et al. Medical choices : medical chances. Londres : Routledge ; 1990.
4. Kleinman A. The illness narratives. New York : Basic Books ; 1988.
5. Seedhouse D. Liberating medicine. Chichester : John Wiley ; 1991.
6. Fitzgerald F., Healy D., Williams B. Shared care. Some effects of patient access to medical communications. J Ment Health 1996 ; 6 : 37–46.
7. Healy D. Involving users in mental health services in the era of the word-processor and the database. In : Crosby D., Barry M., éds. Community care : evaluation of the provision of mental health services. Aldershot : Avebury Press ; 1995. p. 209–231.
8. Day J.C., Bentall R.P., Roberts D., et al. Attitudes towards antipsychotic medication. The impact of clinical variables and relationships with health professionals. Arch Gen Psychiatry 2005 ; 62 : 717–724.
9. Mol A.M. The logic of care. Londres : Routledge ; 2008.
10. Day J., Wood G., Dewey M. A self-rating scale for measuring neuroleptic side effects. Br J Psychiatry 1995 ; 143 : 129–150.
11. Healy D. The antidepressant era. Cambridge, MA : Harvard University Press ; 1997.

12. Brabbins C.A., Butler J., Bentall R. Consent to antipsychotic medication for schizophrenia : clinical, ethical and legal issues. Br J Psychiatry 1996 ; 168 : 540–544.
13. Ormrod R. Therapy, battery and informed consent. Psychiatr Bull 1987 ; 11 : 185–186.
14. Thompson C. The use of high-dose antipsychotic medication. Br J Psychiatry 1994 ; 164 : 448–458.
15. Healy D., Savage M., Thomas P. Abusive prescribing. OpenMind 1998 ; September : 18.
16. Healy D., Farquhar G.N. Immediate effects of droperidol. Hum Psychopharmacology 1998 ; 13 : 113–120.
17. Sharp H.M., Healy D., Fear C.F. Symptoms or side effects ? Methodological hazards and therapeutic principles. Hum Psychopharmacology 1998 ; 13 : 467–475.
18. Tranter R., Healy D. Antipsychotic discontinuation syndromes. J Psychopharmacol 1998 ; 1998 ; 12. p. 306–311.
19. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. JAMA 1999 ; 279 : 1200–1205.
20. Applbaum K. « Consumers are patients » : shared decision making and treatment non-compliance as business opportunity. Transcult Psychiatry 2009 ; 46 (1) : 107–130.
21. Bogeso K., Pedersen V. Drug hunting. In : Healy D., éd. The psychopharmacologists. Vol 2. Londres : Arnold ; 1998. p. 561–580.
22. Jones-Edwards G. An eye-opener. OpenMind 1998 ; September : 13–14, 19.
23. Fisher R., Fisher S. Antidepressants for children. Is scientific support necessary ? J Nerv Ment Dis 1996 ; 184 : 99–102.
24. Sharav V.H. The impact of FDA modernization Act on the recruitment of children for research. Ethical Hum Sciences : Int J Crit Inquiry 2003 ; 5 : 83–108.
25. Healy D., Le Noury J. Paediatric bipolar disorder. Int J Risk & Safety in Medicine 2007 ; 19 : 209–221.
26. Klerman G.L. The psychiatric patient's right to effective treatment : implications of Osheroff vs Chestnut Lodge. Am J Psychiatry 1990 ; 147 : 409–418.
27. Stone A.A. Law, science and psychiatric malpractice : a response to Klerman's indictment of psychoanalytic psychiatry. Am J Psychiatry 1990 ; 147 : 419–427.
28. Healy D., Nutt D. British Association for Psychopharmacology consensus statement on childhood and learning disabilities psychopharmacology. J Psychopharmacol 1997 ; 11 : 291–294.
29. Braithwaite J. Corporate crime in the pharmaceutical industry. Londres : Routledge and Kegan Paul ; 1984.
30. Dukes M.N.G. Social, economic and pharmacological aspects. In : Healy D., Doogan D. P., éds. Psychotropic drug development. Londres : Chapman & Hall ; 1996. p. 94–102.
31. Dukes M.N.G., Swartz B. Responsibility for drug-induced injury. Amsterdam : Elsevier ; 1988.
32. Mangin D., Sweeney K., Heath I. Preventive healthcare in elderly people needs rethinking. BMJ 2007 ; 335 : 285–287.
32. Healy D. Let them eat Prozac. New York : New York University Press ; 2004.
33. Rosenbaum J.F., Fava M., Hoog S.L., et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome : a randomised clinical study. Biol Psychiatry 1998 ; 44 : 77–87.

CHAPITRE

27

L'industrie éthique

- Introduction 288
- Le *«magic bullet»* 289
- L'interface entre l'éthique et les marchés 291
- Les stratégies de développement du marché 292
- Conséquences 294

INTRODUCTION

Avant la seconde partie du XIXe siècle, le modèle explicatif dominant des maladies, à la fois d'un point de vue médical et populaire, reposait sur la théorie des humeurs qui fut élaborée par Hippocrate en Grèce puis par Galien à Rome. Selon celle-ci, il existe quatre humeurs dans le corps : le phlegme, l'atrabile, la bile jaune et le sang. La santé, de l'esprit ou du corps, résulte de l'équilibre entre ces humeurs ou de la relation de celui-ci avec l'environnement [1]. Cette théorie est à l'origine, par exemple, de la croyance que la masturbation ou les menstruations peuvent entraîner des maladies ou des états de folie puisque, dans les deux cas, une perte de secrétions perturbe l'équilibre interne des humeurs et entraîne une dysharmonie.

Une variante de cette théorie est toujours présente de nos jours dans la notion de ying et de yang chez les Chinois, et dans les trois dhosas de la médecine ayurvédique, concepts qui sont très souvent repris en Occident dans les médecines alternatives. C'est donc l'idée d'harmonie qui est au centre de ces approches visant à restaurer un équilibre interne. Nous retrouvons aussi ces différents principes dans toutes sortes de remèdes populaires actuels.

Le retour à l'équilibre s'obtenait en régulant la diète, par des saignées et des purges, en induisant des vomissements, en posant des ampoules (dans lesquelles les vapeurs nocives peuvent se collecter) ou en donnant une série de toniques et de stimulants.

Parmi les substances destinées à traiter les problèmes nerveux figuraient l'hellébore noir (un purgatif puissant) et le *Veratrum album* (un émétique). Pour permettre aux vapeurs de sortir, il était conseillé de raser la tête. On y appliquait ensuite de l'*Oleum cephalicum* (l'« huile pour la tête ») qui faisait apparaître sur le crâne de larges vésicules recueillant les toxines. On prêtait au fer la faculté de renforcer une constitution faible. Le camphre était un stimulant fort usité et les bromides servaient de sédatifs [2].

Ces traitements pourraient sembler étranges à l'heure actuelle, mais les médecins cherchaient à reproduire les réactions naturelles du corps : la sueur, le saignement, la purge, le vomissement, l'excrétion d'urine, etc. Produire ce que nous considérerions aujourd'hui comme des effets indésirables semblait d'une utilité incontestable et la preuve de l'efficacité du traitement. En cas de problèmes, les médecins n'encouraient aucun risque de poursuite judiciaire de la part des patients comme ce serait le cas aujourd'hui.

Dans ce contexte est apparue une industrie florissante ayant pour but de satisfaire les besoins des patients (ou de profiter de leur misère, c'est selon) en leur prodiguant des toniques, des élixirs et autres. Le marché était orienté par les consommateurs, comme en attestent de nombreuses pièces, nouvelles ou opéra tels que *L'Élixir d'amour* de Donizetti. Il était habituel de voir débarquer dans les villages le vendeur ambulant avec son lot de potions diverses. Jusqu'au XXe siècle, les gens, même gravement malades, se traitaient eux-mêmes avec ce type de produits, avant de recourir à la médecine.

Au XIXe siècle, les médecines contenant des remèdes secrets commencèrent à obtenir des brevets d'invention. Elles étaient commercialisées à grand renfort de publicité dans la presse populaire et nombre de techniques qui guident encore les stratégies en publicité actuellement datent de cette époque. Le succès de ces ventes devint préoccupant à la fois pour le corps médical et pour les organismes de contrôle [3]. L'industrie des produits brevetés se retrouve encore de nos jours dans certains produits vendus au comptoir du pharmacien, que ce soit l'alimentation spécifique pour certains problèmes de santé, les compléments alimentaires ou les alicaments. L'exemple le plus récent de ce phénomène en expansion est la vente des « psychostimulants » (« *smart drugs* ») [voir le chapitre 18] et l'accroissement du marché de certains produits tels que les boissons à base de yaourt, les margarines ou les fromages destinés à réduire le taux de cholestérol.

L'industrie pharmaceutique moderne a pris forme au début du XXe siècle en réaction à ces médecines sous brevet. Les nouvelles firmes pharmaceutiques émergentes qui existent encore de nos jours se qualifièrent du terme « éthique » par opposition aux anciens produits. Ce terme recouvrait le fait qu'elles étaient capables de purifier les composés actifs contenus dans leurs préparations et de préciser ce que contenaient exactement leurs produits.

LE « *MAGIC BULLET* »

Le développement de théories spécifiques sur l'étiologie des maladies a été le facteur déterminant de l'issue de la compétition entre l'industrie éthique et celle des brevets. La découverte des bactéries par Pasteur et de leur rôle dans les infections a largement participé au credo d'une cause spécifique pour chaque maladie. Le développement d'une antitoxine contre la diphtérie qui permit l'éradication de la maladie constitua un autre apport majeur à cette conception.

En parallèle, durant le XIXe siècle, s'élabora une prise de conscience du fait que la plupart des herbes ou produits naturels possédant une certaine efficacité dans le traitement de maladies contenaient des composés spécifiques, et que c'étaient ceux-ci, plutôt

que l'herbe dans son entièreté, qui étaient le facteur curatif. On s'aperçut, notamment, que c'était la morphine qui était la substance active dans le pavot, la digitaline dans la digitale pourpre et l'acide acétylsalicylique dans l'écorce de saule (*Salix alba*). Une autre évolution, vers 1850, allant dans le même sens fut l'utilisation accrue d'un type d'anesthésie spécifique pour des interventions chirurgicales précises. Cette vision de la médecine correspond à la notion de « projectile magique » (« *magic bullet* ») d'après un concept popularisé par Paul Ehrlich, physiologiste, prix Nobel de médecine en 1908. Les « projectiles » entreraient dans le corps et agiraient sur le processus de la maladie de façon spécifique sans interférer avec les autres processus métaboliques [4].

Les antibiotiques sont les médicaments qui se rapprocheraient le plus de cet idéal. Mais cette idée a ensuite été appliquée à tous les médicaments modernes, jusqu'à faire croire à tous que ce qui nous est prescrit agit exclusivement sur la partie défectueuse de notre corps.

La réalité est bien sûr toute différente. La question n'est pas tant que la plupart des médicaments et en particulier ceux qui sont utilisés en psychiatrie peuvent avoir des effets indésirables, mais que tous agissent sur différents systèmes physiologiques en même temps.

Les inhibiteurs des canaux calciques, par exemple, ont une action thérapeutique sur à peu près tous les systèmes du corps. Les antipsychotiques, quant à eux, peuvent être utilisés comme anxiolytiques, antipsychotiques, antidépresseurs, antiprurigineux, antihypertenseurs et antiémétiques. Le marketing mené par les firmes pharmaceutiques modernes tente activement de masquer cet état de fait.

Initialement, les firmes « éthiques » se sont employées à extraire des composés naturels tels que la digitaline, l'acide salicylique ou la morphine. Le grand avantage de cette purification fut qu'il devint possible de contrôler la quantité de substance administrée au patient. Dans le cas de la digitale, en effet, la plante broyée pouvait soit traiter une décompensation cardiaque si la dose était correcte, soit causer un empoisonnement si la dose était toxique. En principe, quand il y a un principe actif dans un produit naturel, il devrait toujours être possible de l'extraire et de le purifier pour en rendre l'usage plus sûr.

L'étape suivante fut la fabrication de composés organiques par synthèse uniquement. La synthèse des barbituriques constitua un premier progrès dans ce sens. La fabrication de chlorpromazine au XXe siècle fut un exercice de laboratoire du même type avec une réussite spectaculaire. Mais cette opération présente néanmoins une série d'inconvénients potentiels.

La mise en évidence d'un nombre toujours plus important de récepteurs distincts et la capacité de produire des composés se fixant sur chacun d'entre eux relativement spécifiquement nous placent dans une situation où nous mettons la charrue avant les bœufs. En effet, nombre de ces nouveaux produits sont synthétisés dans les laboratoires sans que l'on sache quel type de maladie ils sont censés traiter. Nous sommes pourvus d'une série de « projectiles magiques » et sommes tout disposés à croire qu'il existe forcément une maladie qui correspond à chacun d'eux. De là dérive cette nécessité des firmes de trouver des niches commerciales pour chacune de ces substances dans un marché de plus en plus encombré.

Un autre aspect paradoxal de notre situation actuelle est que malgré cette rhétorique du « projectile magique », la dernière chose, en tout état de cause, que pourrait

souhaiter une firme pharmaceutique, c'est que nous soyons en possession de médicaments qui permettraient réellement de résoudre définitivement nos problèmes de santé. Il est intéressant de constater de ce point de vue-là que les produits qui se vendent le mieux sont les antihypertenseurs, les hypocholestérolémiants et, jusqu'à récemment, les antiulcéreux et les antidépresseurs. Or, ces médicaments sont destinés à réduire des facteurs de risques pour diminuer l'incidence des accidents vasculaires cérébraux ou des suicides (comme certains le prétendent) plutôt qu'à guérir des maladies.

Dans le cas des ulcères gastriques et des maladies cardiaques, on a même pu constater que les firmes déployaient plus d'efforts pour mettre en vente des produits aux effets limités (tels que la cimétidine et la ranitidine ou les hypocholestérolémiants) que pour élaborer des remèdes définitifs. En comparaison, les recherches sur le traitement par antibiotiques des ulcères causés par l'*Helicobacter* ou la promotion des diètes pour la prévention des maladies cardiaques ont mis plus de temps pour susciter leur intérêt.

L'INTERFACE ENTRE L'ÉTHIQUE ET LES MARCHÉS

En 1906, afin d'infléchir la production des médicaments brevetés les plus dangereux, une agence de régulation fut mise en place aux États-Unis, qui s'appellerait plus tard l'Administration de la (sécurité) alimentaire et du médicament (Food and Drug Administration [FDA]). La première action de cette FDA fut de retirer du marché de nombreux médicaments brevetés dont la nocivité était avérée, ce qui entraîna la fermeture de nombreuses petites entreprises pharmaceutiques et favorisa le développement de l'industrie pharmaceutique éthique [3].

Avec l'accord de cette dernière, la FDA établit ensuite une série de systèmes de régulation visant à obliger les fabricants de produits pharmaceutiques à déclarer quels étaient les ingrédients contenus dans leurs médicaments et à fournir la preuve de leur efficacité et de leur sécurité. Les firmes furent contraintes de se plier à de telles exigences sous peine d'être poursuivies en justice.

Que cela nous apparaisse à première vue comme une garantie nécessaire dont profitent les usagers ne doit pas nous faire oublier qu'aucune autre branche des soins de santé n'est soumise à des critères aussi stricts ni n'endosse une telle responsabilité en cas de faute. On ne tiendrait pas, par exemple, les initiateurs de nouvelles techniques psychothérapeutiques ou ceux qui les pratiquent pour légalement responsables du fait que celles-ci se révèlent inefficaces ou même que leur utilisation inappropriée soit la cause d'une profonde détresse chez un patient. Jusqu'à ce jour, il n'existe aucune preuve (de l'ordre de celles qui doivent être fournies pour mettre un médicament sur le marché) que la psychanalyse, par exemple, apporte des réponses spécifiques à n'importe quel type de pathologie.

Ceci ne s'applique pas uniquement à la psychothérapie. Les nouvelles techniques d'interventions chirurgicales ne sont pas non plus soumises à ce type de régulation. Les chirurgiens ont la liberté d'expérimenter sans devoir fournir un dossier de preuves sur l'efficacité et la sécurité, bien que des tests préalables soient pratiqués sur des animaux et que des raisons théoriques valables sous-tendent la recherche. De la

même façon, les grandes campagnes de réorganisation des soins de santé à l'échelle d'un pays sont réalisées sans qu'aucune garantie ne puisse être fournie sur l'impact favorable qu'elles auront sur la santé Qui serait tenu pour légalement responsable si des familles portaient plainte parce qu'un parent est décédé à cause de celles-ci ?

Étant donné les désastres qui ont été occasionnés par certains médicaments, notamment la thalidomide, l'industrie pharmaceutique, à la différence des autres services de santé, s'est vu imposer la tâche de prouver, à l'extrême, la sécurité de ses produits. Certaines firmes, pour contourner cette exigence, falsifient les résultats de leurs études. Ceci n'empêche pas que les produits mis sur le marché soient relativement sûrs et de qualité, mais cela pose tout de même question. Pourquoi sont-elles amenées à prendre de tels risques ?

Quand de nouveaux médicaments sont produits, une série d'essais cliniques sont nécessaires pour prouver leurs effets réels sur l'humain comparés aux effets suggérés par les théories du moment et les extrapolations faites à partir de l'expérimentation animale. Mais l'industrie pharmaceutique moderne, avant même de procéder à ce type d'études, doit se poser des questions préalables en matière de rentabilité et de stratégies commerciales.

Étant donné le coût élevé des essais cliniques et les responsabilités qu'impliquent la mise sur le marché d'un nouveau produit, il est nécessaire de s'assurer que les retours sur investissements attendus lors de la mise sur le marché compenseront la prise de risque. La question est devenue : sur quelle base pourrions-nous être poursuivis et combien cela peut-il nous coûter ? Cette nécessité de démontrer avant toute chose la possibilité de gain implique une série de stratégies et de conséquences que nous allons détailler.

LES STRATÉGIES DE DÉVELOPPEMENT DU MARCHÉ

Une des stratégies développées par les firmes est de tenter de déterminer, très tôt dans le processus de développement, à quoi pourrait servir la substance étudiée : est-ce un antidépresseur ? un antihypertenseur ? un antipsychotique, ou autre chose encore ? La réponse à cette question doit permettre à la firme de calculer la dimension du marché potentiel et l'ampleur des responsabilités à assumer en cas de problème. Cette démarche va évidemment à contresens de ce que nous serions en droit d'attendre d'une démarche scientifique. Idéalement, une nouvelle drogue devrait être développée de manière à assurer son innocuité, puis confiée aux cliniciens ou aux usagers afin d'en préciser l'effet exact.

Par ailleurs, les informations préliminaires dont disposent les firmes au sujet d'un produit ont un impact sur la valeur de leurs actions. En effet, les opérateurs boursiers se fient aux analystes financiers qui scrutent les rapports rédigés par les firmes pour anticiper les marchés futurs. Les avis ainsi obtenus peuvent induire des mouvements de capitaux considérables. Depuis la fin des années 1980, des rumeurs concernant une série de composés totalement novateurs tels que de nouveaux antipsychotiques, des antagonistes des récepteurs S_3 (ondansétron) et, plus récemment, un nouveau produit agissant sur les récepteurs NMDA (N-méthyl-D aspartate) suscitent une grande effervescence.

Ces annonces sont souvent destinées à renforcer la valeur des actions d'une compagnie avant que le produit miracle en question ne sombre dans l'oubli [5].

Pour éviter ce type de fiasco, les firmes privilégient le développement « rationnel » d'un produit, ce qui dans ce contexte a une signification particulière. La substance est choisie en fonction d'une hypothèse théorique concernant des mécanismes physiologiques spécifiques et la façon dont on suppose pouvoir agir sur ceux-ci pour obtenir les effets recherchés. On procède ensuite à une série d'expérimentations avec différents composés chez l'animal pour vérifier l'obtention des résultats attendus. De plus, le composé qui retient l'attention devra idéalement être conforme aux théories qui ont été élaborées à propos du fonctionnement des médicaments plus anciens.

Une grande partie du travail « scientifique » serait donc réalisée avant le lancement d'un médicament, et tout ce qu'il reste à faire est de confirmer ces "découvertes" par des essais cliniques qui objectiveront les bénéfices prédits. Cette croyance que le développement d'un médicament est un processus rationnel et que toutes les démarches scientifiques qui comptent réellement ont été effectuées avant la mise sur le marché d'un produit va pourtant totalement à l'encontre des faits objectifs. En pratique, tout est fait pour définir et générer à l'avance le marché d'un médicament.

D'un autre côté, les produits réellement innovants tels que le sildénafil (Viagra®), par exemple, sont des découvertes de hasard. Ce type de constat pose de sérieux problèmes aux firmes, d'abord parce qu'il perturbe les habituels équilibres entre les rapports de profits financiers et les responsabilités potentielles. De plus, il souligne le fait que des observations cliniques tout à fait fondamentales ont été négligées jusque-là. Pour les raisons qui viennent d'être évoquées, ces apports imprévus d'une substance qui pourraient induire de nouveaux usages ne sont pas forcément bien accueillis par les firmes pharmaceutiques. Les remarques intéressantes émanant des usagers ou des intervenants sont mal reçues, même lorsqu'elles sont susceptibles d'accroître encore le marché, puisque le coût de l'opération, dans ce cas, serait incertain. Et si ces médicaments ont une action que nous ne connaissions pas, ils pourraient aussi produire des effets indésirables inattendus dans cette nouvelle indication, ce qui engagerait une responsabilité légale qui ne peut pas être anticipée.

Une autre conséquence importante de cet accent mis sur le profit est la méfiance du public à l'encontre des firmes pharmaceutiques qu'il suscite. Ces dernières sont accusées de traiter avec légèreté les victimes de troubles induits par les médicaments. On leur reproche également les sommes considérables dépensées pour vendre leurs produits aux médecins en les rétribuant de façon détournée par le biais d'invitations au restaurant ou par le financement de voyages dans des contrées exotiques pour assister à des conférences. Toutes ces pratiques sont illustrées dans le livre *Cured to Death* et pourraient décourager tout un chacun de prendre un quelconque médicament [6].

Toutes ces plaintes, qui reposent sur des faits objectifs, soulèvent des questions éthiques. Pour se conformer aux normes éthiques qu'elles ont elles-mêmes contribué à faire adopter, les firmes pharmaceutiques doivent dépenser des sommes considérables avant la mise sur le marché d'un médicament pour vérifier son efficacité et sa sécurité. L'obtention d'un brevet pour un produit leur confère 20 années de monopole pour la production de celui-ci. La réalisation des études nécessaires à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché prend souvent une dizaine d'années. Il ne

reste donc au maximum que 10 ans de marché sans compétiteur pour récupérer le montant des investissements et engranger des bénéfices. Ces gains permettent également de compenser les coûts de développement de nouvelles substances qui ne sont jamais arrivées au stade de la commercialisation pour une raison ou pour une autre. De plus, lorsqu'un produit arrive finalement sur le marché, il doit encore y faire sa place parmi les substances similaires déjà produites par les autres firmes.

Les firmes pharmaceutiques ayant une vocation essentiellement commerciale, la mise sur le marché d'un produit va nécessiter d'intenses activités de marketing, exactement comme pour d'autres biens de consommation, automobiles ou poudres à lessiver. Le marché est préalablement sondé pour déterminer quel slogan a le plus de chances de marquer les esprits. Une série de stratégies de commercialisation provenant d'autres secteurs de l'industrie s'applique à celui de la médecine. Il ne pourrait pas en être autrement dans le contexte actuel, même si nous appelons de tous nos vœux une médecine non commerciale orientée par le souhait de soulager les souffrances des gens plutôt que par la cupidité.

Même si ce constat n'est pas nouveau, certaines manières de faire sont apparues plus récemment. Par exemple, lors du processus de développement, il est devenu tout à fait anodin que les firmes pharmaceutiques fassent en sorte que tous les articles concernant la substance promotionnée soient écrits par des « écrivains fantômes », ce qui veut dire qu'ils sont écrits par des agences de rédaction spécialisées puis signés par des praticiens quelque peu renommés. Environ 50 à 100 % des articles sur les médicaments publiés dans des revues aussi prestigieuses que le *Lancet* ou le *New England Journal of Medicine* relèvent de ce type de pratique [7]. La préoccupation majeure est que ces articles ne s'écartent pas de la ligne de stratégie commerciale de la firme. Ces articles omettent la plupart du temps de mentionner les effets indésirables sévères des traitements tels que les actes suicidaires, par exemple. Certains résultats apparus dans les données brutes issues des essais cliniques ont été supprimés ou modifiés de façon significative [8]. D'un autre côté, lorsque des efforts sont accomplis pour réunir des données indépendantes concernant les effets indésirables, les articles qui en résultent doivent passer au travers du filtre du comité de rédaction et même les revues de premier ordre telles que le *Lancet* ou le *British Medical Journal* pourraient ne pas les publier par crainte d'éventuelles poursuites judiciaires de la part des firmes pharmaceutiques [9].

Ce que les médecins ne réalisent pas, c'est que les essais cliniques sont en eux-mêmes devenus l'outil de marketing majeur des firmes, bien avant les gadgets divers (stylo, bloc-notes, agenda) et autres dîners gratuits qui préoccupent tant de gens. Les professionnels de santé ont beaucoup de difficultés à comprendre le fait que les spécialistes en marketing sont nettement plus compétents qu'eux dans ce domaine. Et très peu se rendent compte de ce que cela implique quant aux « preuves » d'efficacité d'un produit sur lesquelles ils prétendent appuyer leur pratique.

CONSÉQUENCES

Toutes ces stratégies pourraient nous faire perdre de vue le fait que le développement de la plupart des médicaments psychotropes est le fruit du hasard ou de l'observation

clinique bien plus que d'une démarche « rationnelle », et que cela restera le cas encore un certain temps.

Les cliniciens supposent que les substances qu'on leur fournit sous des appellations telles que « anxiolytiques » ou « antidépresseurs » n'ont pas d'autres effets. Ils demandent donc à leurs patients : « Ce médicament a-t-il amélioré votre état dépressif ? » Les psychopharmacologues, de leur côté, pensent que ce qui prime, c'est de savoir sur quel récepteur un produit agit, et se demandent dès lors : « Où va-t-il se fixer dans le cerveau ? » La question que personne ne pose dans la pratique clinique actuelle est : « Que ressentez-vous quand vous prenez ce médicament ? » Des questions comme celle-ci, posées de façon routinière, pourraient nous mener à des découvertes importantes. Elles sont évidemment de nature scientifique et pourraient améliorer les pratiques cliniques, mais la pression actuelle des stratégies de développement de nouveaux médicaments fait que leur intérêt est discrédité à la fois par les firmes pharmaceutiques et par les cliniciens académiques.

En 1956, juste après le développement de la chlorpromazine, une conférence fut organisée, réunissant des cliniciens, des chercheurs en sciences fondamentales, des représentants de l'industrie et tous ceux qui étaient intéressés par le développement de nouvelles substances de ce type et par les moyens d'y parvenir. La plupart des parties se mirent d'accord sur la nécessité de réaliser des essais cliniques, d'établir des échelles de scores et une série de tests d'évaluation des nouveaux produits. Cependant, Ed Evarts, du National Institute of Mental Health (NIMH) aux États-Unis, fit remarquer que la chlorpromazine avait la même efficacité sur le contrôle du comportement chez des patients atteints de démence paralytique (syphilis tertiaire) que chez des patients souffrant de démence précoce (schizophrénie). Si les firmes pharmaceutiques avaient suivi, à cette époque, la même logique que celle qui est utilisée aujourd'hui pour mettre au point un nouveau traitement, tous les efforts de recherche se seraient organisés autour de la production de dérivés de la chlorpromazine pour traiter la démence paralytique et l'efficacité de la pénicilline dans cette pathologie n'aurait sans doute jamais été découverte [10]. Cet exemple tente d'illustrer le chemin que nous empruntons à l'aveuglette depuis une cinquantaine d'années.

CHAPITRE

28

La psychiatrie biaisée par les preuves

- Les essais cliniques randomisés 296
- Le marketing des preuves 299
- Les effets du traitement 301
- L'emprise du pharmaceutique sur les soins 302

LES ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS

Les essais cliniques randomisés (*randomized controlled trials* [RCT]), comparant l'effet de la substance active à celui d'un placebo, ont commencé à être utilisés en psychiatrie dans les années 1950 [10,11]. Les preuves obtenues à partir de ceux-ci étaient supposées contrecarrer les affirmations trop enthousiastes quant à l'efficacité d'un produit et freiner l'afflux de nouvelles thérapeutiques. Leur utilisation dans ce sens a, par exemple, récemment permis de contester l'utilité des « débriefing » après un traumatisme en montrant qu'ils n'apportaient aucun bénéfice supplémentaire par rapport à l'absence d'intervention spécifique. Les essais cliniques montrent qu'un traitement ne fonctionne pas, mais ne prouvent pas qu'il soit efficace. Un résultat positif permet uniquement d'affirmer qu'on ne peut pas dire que cette substance n'a pas d'effet [12].

Malgré cela, la certitude que les RCT permettent de démontrer l'efficacité d'une substance s'est enracinée dans les croyances médicales. Leurs résultats sont utilisés pour convaincre les travailleurs du champ de la santé mentale qu'ils ont le devoir non seulement de diagnostiquer des pathologies, mais également de persuader les patients de suivre un traitement. Tous les nouveaux antidépresseurs ou antipsychotiques ont fait l'objet de ce type de procédures qui ne sont, en réalité, rien d'autre que des outils du marketing parmi d'autres et ne font pas avancer la science. Les résultats sont analysés dans les détails. Ceux qui concernent les effets indésirables étant les plus intéressants, puisqu'ils permettent aux stratèges en marketing de choisir quels aspects de la substance doivent être mis en évidence pour positionner la nouvelle substance parmi les produits en compétition sur le marché.

Si une partie de l'argent et des efforts qui sont investis dans les essais cliniques pouvaient servir à tenter de déterminer les divers effets qu'une substance peut avoir (en dehors de ceux qui se rapportent à l'indication clinique ciblée), la cause de la

science et des thérapeutiques serait mieux servie. Mais au contraire, le coût de ces études augmente significativement le coût global d'un nouveau médicament et incite les compagnies à s'engager dans des politiques marketing très agressives qui contribuent à donner à l'industrie pharmaceutique cette réputation de commerce non éthique.

Tous ces faits sont déjà bien connus, mais un des inconvénients majeurs de ces RCT reste mal compris. Ces procédures sont issues directement de l'épidémiologie. Les firmes se simplifient légitimement la vie en recrutant des centaines plutôt que des milliers de sujets pour leurs études portant sur une pathologie spécifique. Mais rien, dans ce cas, ne permet de garantir que l'échantillon étudié soit représentatif d'une population en général. De nombreux épidémiologistes doutent du fait que la « randomisation » puisse résoudre les problèmes de la validité des résultats obtenus par cette méthode d'échantillonnage. Dans la pratique, la plupart des personnes qui participent à ces études sont des « patients professionnels » recrutés au moyen d'une campagne publicitaire et ne sont pas comparables à ceux auxquels le produit sera prescrit. Les problèmes inhérents aux RCT sont encore plus manifestes quand ils sont sponsorisés par des firmes. Celles-ci sélectionnent, en effet, le type d'échantillon qui leur convient : des sujets jeunes et en forme, sans pathologie particulière. Pour toutes ces raisons, même si les essais cliniques réalisés par les firmes montrent que le traitement a un effet, ils n'offrent aucune garantie quant au fait qu'il se manifestera dans la pratique clinique.

Pourquoi, dans ce cas, les firmes pharmaceutiques réalisent-elles de telles études ? La réponse est simple : parce que c'est ce qui est requis par les agences de régulation en Europe et aux États-Unis pour mettre un produit sur le marché. Le public et les professionnels de santé ont tendance à considérer ces agences de régulation comme des organes de contrôle qui garantissent de façon imparable l'efficacité et la sécurité d'un médicament. Leur rôle est beaucoup plus modeste dans les faits. Elles donnent une autorisation de mise sur le marché après s'être assurées que le produit qui reçoit un label pour être vendu comme du beurre est bien du beurre, ou que l'antidépresseur est bien un antidépresseur. Pour ce faire, dans ce second cas, les agences doivent disposer de résultats d'essais cliniques dont la seule conclusion est qu'il est impossible de prétendre que ces médicaments n'ont pas d'effets sur la dépression et qu'ils n'ont pas une toxicité immédiate majeure. Cependant, donner une autorisation sur cette base ne veut pas dire que cet antidépresseur est efficace et que son degré de sécurité sur le long terme est certain. La décision de prescrire un médicament à un patient ne peut reposer que sur le jugement clinique du praticien, et certainement pas sur le fait que les agences de régulation ont autorisé sa mise sur le marché. Les firmes, de leur côté, déforment dans leur discours le sens de cette procédure comme s'il s'agissait d'une garantie absolue.

En psychiatrie, un biais supplémentaire est introduit par le type de mesures effectuées pour évaluer l'efficacité d'un médicament. Dans ce cadre, les outils principaux sont les échelles de scores plutôt qu'une évaluation de la capacité d'une personne à reprendre le travail ou de la probabilité qu'elle commette un suicide.

Il en existe de quatre types différents :

1. des échelles de scores spécifiques pour une pathologie et basées sur l'évaluation d'un observateur, comme l'échelle de scores pour la dépression de Hamilton ;

2. des échelles de scores spécifiques pour une pathologie et basées sur l'autoévaluation du patient, comme l'inventaire de dépression de Beck ;
3. une échelle d'évaluation du fonctionnement global indépendamment du type de pathologie basée sur l'évaluation d'un observateur ;
4. une échelle d'autoévaluation du fonctionnement global du patient indépendamment du type de pathologie basée en fonction des domaines de son existence qui lui importent (qualité de vie [QdV]).

Notre confiance se portera plus volontiers sur un traitement dont l'effet se vérifierait avec ces quatre types d'échelle. Dans la réalité, aucun antipsychotique ou antidépresseur n'a démontré un effet dans ces quatre dimensions. Dans le cas particulier des antidépresseurs, la démonstration des effets du traitement s'effectue dans la grande majorité des cas avec l'échelle de Hamilton. Dans les études sur les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), l'échelle de QdV a été utilisée dans plusieurs centaines d'études avec des résultats positifs dans une dizaine d'entre elles.

Notons que dans les études sur les antipsychotiques ou les antidépresseurs, le nombre de décès est plus important dans le groupe qui reçoit le principe actif que dans le groupe placebo.

Ces traitements ne sont en rien comparables au fait de prendre de la pénicilline pour guérir une pneumonie. Si des scores convaincants avec les différents types d'échelles étaient disponibles, il resterait encore à prendre en compte le syndrome de sevrage avant de pouvoir décider si l'instauration d'un traitement est appropriée ou non.

Comme pour d'autres études épidémiologiques, les essais cliniques confirment l'existence de certaines associations comme entre le tabagisme et l'incidence du cancer du poumon, ou entre le type de régime alimentaire et le risque de pathologies cardiaques, mais n'explique pas comment et pourquoi ces événements sont liés. Dans le cas des RCT, par exemple, le lien entre les médicaments et l'évolution thérapeutique laisse souvent dans l'ombre les mécanismes sous-jacents. Notre attention est sans cesse détournée de cette question essentielle : « Que fait le médicament pour qu'un bénéfice soit constaté ? » Dans le cas des antidépresseurs, il est inconcevable que les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine agissent de la même façon. Mais le fait que ces substances si différentes soient appelées « antidépresseurs » sous prétexte que les RCT ont montré des effets sur la dépression nous fait perdre de vue ce qui les différencie. Ce qui ne peut se résumer uniquement au discours publicitaire qui attribue aux premières une action dynamisante et aux secondes, une action anxiolytique.

Prescrire un produit sans en connaître les bénéfices potentiels n'est pas une pratique rationnelle. Comment savoir lequel conviendra au patient qui est devant nous ? Les résultats des études sur les volontaires sains suggèrent que 50 % des gens auxquels des antidépresseurs sont prescrits ne reçoivent pas le médicament qui leur correspond. Par exemple, la diminution de la réactivité induite par les ISRS sera appréciée par certains et insupportable pour d'autres.

Une autre erreur est d'extrapoler que le type d'outil dont nous disposons pour mesurer les effets d'un produit sur les symptômes de ce que l'on qualifie maintenant de dépression pourrait s'appliquer à toutes les pathologies mentales. En effet, l'effet

quantifiable d'un antidépresseur sur le score de Hamilton obtenu dans des essais cliniques à court terme a été interprété comme la preuve de son efficacité dans la dépression clinique. Ceci a contribué à donner l'impression que l'efficacité de nos traitements pouvait être évaluée de la même manière dans des situations complexes telles que la maniacodépression ou la schizophrénie. Prenons l'exemple des troubles bipolaires. Aucune échelle de scores ne pourrait valablement permettre d'étudier cette pathologie qui varie d'un pôle à l'autre. On pourrait croire qu'il suffirait alors de mesurer la fréquence des épisodes, mais comment ? Il faudrait recruter des milliers de patients dans une étude multicentrique et les maintenir dans un protocole de recherche pendant des années pour faire la démonstration convaincante de l'effet préventif d'un produit. Ce qui est tout simplement impossible. Même les ressources financières de la firme pharmaceutique ayant le plus gros chiffre d'affaires ne permettraient pas de réaliser une pareille étude. C'est pour cette raison que les anticonvulsivants actuellement rebaptisés « stabilisateurs de l'humeur » ont été mis sur le marché grâce à leurs effets dans la dépression ou dans la manie, mais pas parce qu'ils ont fait la preuve d'une efficacité chez des patients maniacodépressifs. De la même manière, nous ne disposons d'aucune preuve d'une éventuelle action bénéfique des antipsychotiques (anciens ou nouveaux) sur la schizophrénie en dehors de leur effet direct sur les états psychotiques aigus.

Les médicaments dont nous disposons aujourd'hui sont très certainement utiles. Mais des questions se posent quant à la façon dont nous les employons et des bénéfices que les patients en tirent dans la pratique. En effet, si on compare les données actuelles avec celles de la période qui précède l'introduction de la chlorpromazine, on constate qu'en psychiatrie, le nombre de personnes internées a été multiplié par 3, le nombre d'admissions par 15, et que la durée des hospitalisations toutes pathologies mentales confondues est nettement plus élevée [13]. Une des causes probables de ce phénomène pourrait être que nous orientons des gens avec des problèmes très divers et pas forcément psychiatriques vers les services de santé. Mais pour ceux qui présentent une pathologie psychiatrique avérée, si le traitement fonctionnait réellement et permettait de se débarrasser d'une pathologie comme la pénicilline dans la démence syphilitique, comment comprendre que le nombre d'admissions à l'hôpital de ce type de patient augmente ?

LE MARKETING DES PREUVES

Le question des « preuves » en psychiatrie est encore plus préoccupante que ce qui vient d'être décrit. Tout d'abord, il est un fait maintenant bien reconnu que les firmes pharmaceutiques ne publient pas les résultats d'essais cliniques qui ne vont pas dans le sens de leurs intérêts.

Et le facteur déterminant pour qu'une étude soit publiée est le fait qu'elle soit sponsorisée [14,15].

Par ailleurs, les firmes ne sont pas soumises à une obligation de mentionner dans l'article publié tous les résultats obtenus à l'issue d'un essai clinique. Dans le cas des ISRS, par exemple, les résultats concernant la qualité de vie n'ont quasiment jamais été publiés. Tout ceci explique le très large excédent de publication d'études favorables

à un produit. Lors des conférences internationales ou dans les journaux scientifiques revus par des pairs, des experts chevronnés dans le domaine mais qui n'ont pas participé directement à l'étude présentent les données issues des essais cliniques de la firme de manière à permettre aux autres de faire une méta-analyse des résultats. Mais malgré toute leur bonne volonté, il leur est impossible de savoir combien d'études ont réellement été réalisées. Une estimation récente de ce biais en ce qui concerne les nouveaux antipsychotiques a révélé une surestimation de plus ou moins 25 % de leur efficacité qui reflète le différentiel entre les résultats publiés et le total des données issues des études réalisées, qu'elles soient publiées ou non [16,17].

Comme cela a déjà été mentionné dans le chapitre 27, depuis 1990, une proportion croissante des articles de la littérature scientifique est écrite par des rédacteurs fantômes (« *ghostwriting* ») travaillant pour des agences spécialisées mandatées par les firmes pharmaceutiques. Ce type d'articles circulait au départ dans des suppléments de journaux scientifiques ou dans les événements entourant des colloques ou des conférences de consensus. Actuellement, cette pratique s'étend à une majorité des essais cliniques randomisés publiés dans les revues les plus prestigieuses tel que le *JAMA* (*The Journal of the American Medical Association*), le *NEJM* (*The New England Journal of Medicine*), le *Lancet* et le *BMJ* (*British Journal of Medicine*). Jusqu'à 75 % des études dont ils rendent compte sont sponsorisées par les firmes pharmaceutiques. Ces articles sont la plupart du temps signés par des noms de scientifiques reconnus dans le domaine, sans qu'ils les aient la plupart du temps relus. Et s'ils les ont lus, il y a très peu de chances qu'ils aient eu accès aux données brutes de l'étude dont parle l'article. Et il leur sera donc impossible de partager ces données avec d'autres, comme ils auraient pu le faire s'ils avaient contribué eux-mêmes à leur recueil.

Ces articles vont servir de sources bibliographique pour la rédaction de règles de bonnes pratiques ou de protocoles de traitement qui vont à tort être présentés dans le domaine du soin comme des règles standard. Prenons un exemple, parmi les plus réputés, le guide de bonnes pratiques NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence in UK) encourage l'utilisation de médicaments tels que l'olanzapine (Zyprexa®), dont les effets indésirables sont bien connus. En conséquence de cela, les cliniciens pourraient se retrouver dans l'obligation de prescrire des substances que nombre d'entre eux estiment dangereuses [18].

Certains professionnels de la santé mentale sont maintenant formés à critiquer et à évaluer la pertinence des articles qu'on leur soumet. Ceci devrait être une bonne chose, puisque leur devoir en tant que praticiens soumis à la délivrance de médicaments uniquement sous prescription est de pouvoir déterminer les risques réels liés à la prise des nouveaux produits et de pouvoir faire la distinction entre les vrais et les faux progrès. Mais justement, ce recours à la prescription a des conséquences fâcheuses, puisque toute la pression de l'industrie pharmaceutique s'exerce sur un petit nombre de praticiens prescripteurs plutôt que sur la globalité du marché. Les dépenses consacrées à la publicité directe auprès des consommateurs sont en effet bien moindres que celles qui sont consacrées à éduquer les médecins. C'est un leurre de croire que tout ceci n'aurait pas d'influence sur les prescriptions. Comment pourrions-nous comprendre autrement le passage massif des tranquillisants mineurs de type benzodiazépines aux antidépresseurs ISRS dans les années 1990 chez les mêmes patients ? Ceux-ci étaient, jusque dans les années 1980, affublés d'un diagnostic de

trouble anxieux, puis de dépression durant la décennie suivante et donc traités par les nouveaux ISRS. Aux États-Unis, après la destruction du World Trade Center, les mêmes symptômes ont à nouveau été catégorisés parmi les troubles anxieux (syndrome de stress post-traumatique) et ont donné lieu à des prescriptions d'ISRS, mais cette fois perçus comme anxiolytiques. Dans le cas des antipsychotiques, une première génération de neuroleptiques plutôt sédatifs a été remplacée par des produits plus incisifs. Durant ces 5 dernières années, cependant, on a assisté à un retour généralisé vers des neuroleptiques qui, en termes de profil et d'efficacité, sont impossibles à distinguer de ceux de la première génération. Aucun de ces bouleversements à grande échelle ne se justifie par de quelconques preuves obtenues à partir d'essais cliniques.

LES EFFETS DU TRAITEMENT

Les essais cliniques randomisés nous informent sur les effets principaux et les effets secondaires d'une substance. Par convention, les effets des antidépresseurs que l'on considère principaux sont les effets sur l'humeur, alors que leurs effets sur la fonction sexuelle sont décrits comme secondaires. Dans la réalité, la fonction sexuelle est affectée par les ISRS avec plus de constance que l'humeur. Là où il faut 200 patients pour obtenir un effet net sur l'humeur, il n'en faut que 12 pour avoir une efficacité sur l'éjaculation précoce. Les preuves d'un effet potentiellement positif des ISRS sur certains aspects de la fonction sexuelle ont été maintenues à l'écart de toute publicité pendant plus de 20 ans par les firmes qui les produisent. Ceci nous illustre clairement que le choix de l'effet principal d'un composé est essentiellement une décision de stratégie financière plutôt que le fruit d'une réflexion scientifique [19].

Le système d'autorisation de mise sur le marché qui détermine les indications inscrites sur les notices a été mis en place pour réfréner les affirmations excessives des firmes et en aucun cas pour réguler les pratiques cliniques. La confusion à ce propos ne cesse de croître, ce qui fait que les cliniciens n'osent plus prescrire un composé en dehors des indications pour lesquelles il est enregistré.

Ceci est une conséquence de l'amendement de 1962 du Food and Drug Act aux États-Unis, qui a déplacé les exigences de la démonstration de l'action d'une substance en général à celle d'un effet sur une pathologie particulière. Depuis lors, les traitements médicamenteux ne peuvent être destinés qu'à soigner des maladies. Il n'est plus possible, en effet, de vendre un tonique qui redonnerait du cœur à l'ouvrage. Les firmes pharmaceutiques se sont donc vues obligées de commercialiser des maladies de façon plus agressive selon un modèle biomédical pour pouvoir vendre leurs produits. Les déclarations que font les firmes au sujet de leurs composés vont déterminer l'idée que les cliniciens s'en font. Le seul usage approprié d'un produit serait celui qui est proposé par le fabricant. Donc, si celui-ci est appelé « antidépresseur » , il sera utilisé de façon indiscriminée pour tout ce qui ressemble de près ou de loin à une dépression. Insistons à nouveau sur le fait que l'enregistrement d'un médicament est consécutif à la démonstration que la substance a un certain effet, mais pas qu'elle fonctionne dans un type de circonstances pathologiques particulières. L'autorisation de mise sur le marché pourra, en effet, être délivrée même

si la majorité des patients auxquels le produit a été administré lors des essais cliniques n'ont pas ressenti l'effet recherché, ce qui fut le cas pour un certain nombre d'antidépresseurs ISRS.

L'EMPRISE DU PHARMACEUTIQUE SUR LES SOINS

La perception actuelle est que la médecine basée sur des preuves permettrait d'écarter les mauvaises thérapeutiques de notre arsenal. Mais il y a en fait toutes les raisons de craindre que les essais cliniques randomisés sont, en réalité, en train de faire disparaître de bonnes thérapies du champ des soins de santé. Les unités de psychiatrie qui auparavant disposaient de thérapie occupationnelle ou psychosociale de qualité sont maintenant devenues des lieux stériles et ennuyeux où ne sont plus tolérées que les techniques qui ont « prouvé » qu'elles fonctionnent. Les patients ne sont plus entraînés dans des activités physiques ou des activités sociales, stimulés à pratiquer une activité artistique ou tout autre forme de thérapie. S'ils quittent l'hôpital prématurément, c'est sans doute parce qu'ils s'y ennuient et ne se sentent pas aidés. Dans le contexte actuel, les preuves irréfutables d'efficacité ne peuvent, dans la tête des gens, être obtenues que par les essais cliniques. Les autres approches non spécifiques sont considérées au mieux comme des placebo et donc sous-financées. Pourtant, tous s'accordent à dire qu'elles sont indéniablement efficaces, même s'il est quasiment impossible de le prouver.

Ces constats seraient plus supportables si les essais cliniques avaient permis d'exercer un contrôle sur la *furor therapeuticus*. Ce qui n'est pas le cas. Ces dernières années, nous avons assisté à une médicalisation massive d'une série de troubles nerveux dans les soins de santé de première ligne. L'absence de surveillance de l'impact thérapeutique de ce type d'intervention est inquiétante. En pratique, bien que disposant de peu de preuves sur l'effet des traitements, une énergie considérable est consacrée à diagnostiquer des troubles mentaux à la mode et à inciter les patients à prendre un traitement. En comparaison, très peu d'actions ont été menées pour vérifier si le traitement donnait vraiment le résultat escompté dans la pratique clinique au long cours. Nous nous sommes empêtrés dans une situation où les prescripteurs de première ligne, hors de tout contrôle, sont assiégés par une masse de patients présentant des troubles nerveux de natures psychosociales diverses. Face à cela, ils se sentent, à juste titre, impuissants et sans recours. Il est alors très facile de les inciter par des preuves pseudo-scientifiques à manipuler de façon indiscriminée des médicaments psychiatriques avec nombre de leurs patients.

Ces dernières années, le Centre Cochrane et des revues scientifiques de pointe ont tenté d'encourager les firmes à publier toutes leurs données. Certains progrès ont été réalisés dans ce sens, les essais cliniques sont actuellement enregistrés de façon à ce que nous puissions nous faire une idée du nombre d'études qui ne sont pas publiées. Les firmes prétendent également mettre à disposition le résultat de toutes les études sur Internet, mais ce qui est disponible en réalité, ce sont des rapports rédigés par la compagnie plutôt que des données brutes. Il est donc toujours impossible de savoir exactement ce qui s'est réellement passé lors de l'étude. Une publication exhaustive contribuerait selon certains à rendre ce champ d'investigation plus scientifique.

Même si, dans les faits, cela permettrait de rendre plus saines les pratiques commerciales actuellement inacceptables dans le domaine de la psychiatrie, agir en faveur de la science demanderait des efforts bien plus considérables. Comme nous l'avons vu, les dés sont pipés en amont, puisque les études en elles-mêmes sont construites en fonction de la stratégie de marketing et non comme des exercices scientifiques. Pour tenter une comparaison, cacher les données dont on dispose sur une nouvelle voiture relève plus d'une mauvaise pratique commerciale que d'une attitude non scientifique.

CHAPITRE

29

La commercialisation des désordres psychiatriques

- Le trouble obsessionnel compulsif 304
- La commercialisation de la phobie sociale 306
- L'alprazolam et le trouble panique 307
- Le marketing de la dépression 307
- La commercialisation du trouble bipolaire 309
- La commercialisation du dysfonctionnement sexuel féminin 310
- La promotion des échelles de score 310
- Le nouveau marketing 312

Une autre fonction des essais cliniques, qui passe souvent inaperçue, est de faciliter la commercialisation de troubles psychiatriques. Si un médicament a un effet significatif sur le syndrome de stress post-traumatique ou d'autres états particuliers, cela implique ipso facto que ce trouble existe. Le rôle que jouent les firmes dans la vente des maladies par ce biais est apparu plus clairement ces dernières années [20]. Prenons quelques exemples.

LE TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF

Les effets de la clomipramine sur les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ont été décrits dans le chapitre 9. Cette substance a été produite dans l'idée qu'un dérivé chloré de l'imipramine aurait plus d'efficacité. La clomipramine est un des tricycliques les plus puissants, mais avec le plus d'effets indésirables, notamment sur la fonction sexuelle. Elle a été associée à un grand nombre de décès inexpliqués. Tout ceci a posé à son fabricant, la firme Geigy, un problème de stratégie commerciale.

Les études réalisées par cette firme ont montré que la clomipramine avait un effet anxiolytique. Elle semblait donc indiquée dans les phobies et les troubles obsessionnels. Cependant, le marché du traitement des dépressions anxieuses ou phobiques était, à ce moment-là, ciblé par les producteurs d'antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). La clomipramine a, dès lors, été promotionnée pour le traitement des TOC pour lesquels nombre de recherches suggéraient des effets bénéfiques [21]. Pendant une longue période, aucune étude concernant d'autres composés n'a montré de résultats positifs dans les états obsessionnels. Ceci ne veut

pas dire que d'autres produits ne pouvaient pas être utiles, mais que ceux-là n'ont pas été testés. C'est cette absence de recherche qui doit nous inquiéter.

D'autres produits, et notamment les antipsychotiques à faibles doses, pouvaient être utiles chez certaines personnes souffrant de TOC. Mais depuis la clomipramine, aucune firme ne s'intéressait au marché des TOC. La prévalence de ce problème paraissait trop faible pour garantir une récupération des coûts de développement. Elle était estimée à 0,05 % jusqu'au milieu des années 1980, alors que les estimations actuelles vont jusqu'à 3 % de la population. Que s'est-il passé ? Les firmes ont largement contribué à cette extension des diagnostics. Suite au succès de la clomipramine, celles qui produisaient des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ont été encouragées à vendre les TOC avec l'idée sous-jacente que si elles facilitaient leur reconnaissance, les ventes de ces nouveaux composés allaient augmenter. On pourrait penser que ce processus n'est pas forcément négatif, puisqu'il permettrait de traiter des troubles qui jusque-là étaient sous-diagnostiqués. Mais ce que nous allons tenter de démontrer, c'est que cette façon de vendre les maladies modifie complètement la manière dont nous envisageons la clinique. Notre écoute va être exercée à extraire du discours des patients des entités nosologiques toutes faites avec un traitement à la clé.

Si nous prenons cet exemple de l'utilisation de la clomipramine et des ISRS dans le traitement des TOC, nous voyons comment les firmes fixent leur attention sur les résultats qui peuvent servir leurs intérêts dans des recherches de moindre importance. Dans ce cas comme dans d'autres, elles cultivent alors des potentialités naissantes. Actuellement, les essais cliniques sont conçus dès le départ en tenant compte des stratégies commerciales prédéterminées pour un produit. La recherche non commerciale devient de plus en plus difficile à financer, surtout pour des problèmes relativement rares comme les TOC, ce qui rend les investissements des firmes d'autant plus attractifs. Concernant les TOC, de 1970 au milieu des années 1980, les seules recherches réalisées ont été financées par Ciba-Geigy.

Qui s'intéresse aux résultats d'une recherche ? De quelles ressources disposent-ils ? Et quels intérêts pourraient-ils avoir à faire connaître les résultats de cette recherche ? Voilà les questions qui sont devenues prioritaires dans les sciences en général et en psychiatrie en particulier. Par contraste, la thérapie comportementale par l'exposition pour les TOC a disposé de nettement moins de moyens pour se faire connaître, même si elle est probablement plus efficace que les ISRS dans cette indication. Notre pratique clinique subit alors une distorsion, puisque certaines thérapies bénéficient d'une importante publicité aux dépens des autres.

Le développement de la science est souvent perçu comme le résultat des efforts de scientifiques héroïques qui repoussent les limites de la connaissance. Mais l'histoire des sciences prend peu en considération les enjeux économiques et commerciaux qui la sous-tendent. Et ceci est particulièrement vrai dans le domaine médical, où l'on a du mal à se faire à l'idée qu'une si noble discipline puisse avoir à ce point partie liée avec les enjeux particuliers du commerce. Ceux qui prennent soin de la santé des autres ne devraient être mus que par d'honorables intentions. Comment pourrait-on faire face à la souffrance et à la mort sans avoir de conscience ? Mais il faut rester lucide et, sans vouloir remettre en question l'intégrité et les motivations de quiconque pris individuellement, force est de constater que la médecine moderne

s'apparente de plus en plus à une activité commerciale au détriment de la qualité des soins.

LA COMMERCIALISATION DE LA PHOBIE SOCIALE

Jusqu'au milieu des années 1960, les IMAO étaient les antidépresseurs les plus populaires. Suite à la découverte du « *cheese effect* » (des crises hypertensives liées à la prise d'aliments riches en tyramine) et à la réalisation d'une vaste étude clinique démontrant leur inefficacité dans cette indication, la vente de ces produits a connu une chute dramatique dont ils ne se sont jamais relevés. Cependant, de nombreux cliniciens qui utilisaient régulièrement ces médicaments n'étaient pas disposés à accepter l'idée qu'ils n'aient pas d'action antidépressive. S'ils n'étaient pas efficaces dans la dépression banale, ils devaient l'être pour d'autres formes de dépression. Par chance, au début des années 60, de nouvelles observations appuyèrent l'idée que les IMAO pourraient être utiles dans divers types de dépressions atypiques, dont celles qui présentaient des aspects anxieux prédominants.

Ce concept eut son heure de gloire durant les années 1970 et 1980, même si aucune forme de dépression atypique ayant une réponse spécifique aux IMAO ne fut mise en évidence. Il aurait pu disparaître comme tant d'autres concepts intéressants mais non pertinents, toutefois ce ne fut pas le cas grâce au fait qu'il constituait une niche spécifique dans le marché de la dépression nécessaire pour la promotion des IMAO.

Quelle promotion ? La littérature scientifique mise à la disposition des prescripteurs et autres professionnels de la santé mentale leur est fournie quasi exclusivement par les firmes pharmaceutiques. Elle peut prendre la forme d'un accès aisé à de l'information sous forme de recherches gratuites dans la littérature et d'autres types de facilités, mais cette tendance a son revers. En toute logique, les firmes fournissent rarement des informations désavantageuses pour leur produit ou mettant trop en avant d'autres modalités de traitement. Nous voyons bien comment cette information d'allure scientifique peut être biaisée et participer à faire perdurer des concepts tels que la dépression atypique, qui aurait certainement disparu sans cela.

À la fin des années 1980, la firme Roche, qui produisait le moclobémide, un nouvel IMAO, s'intéressa à la phobie sociale et contribua à générer ce nouveau marché. Mais ce produit échoua dans sa tentative de conquête du marché dans cette indication. En revanche, la paroxétine et d'autres ISRS arrivèrent à s'y placer. La stratégie développée autour de ce dernier produit et de la phobie sociale a d'ailleurs permis à ses concepteurs de remporter plusieurs prix d'excellence en marketing [20]. En 1990, la phobie sociale n'était pas reconnue aux États-Unis et au Royaume-Uni, alors qu'on estime maintenant que 3 % de la population en souffrirait, et jusqu'à 10 % en présenterait une forme atténuée. La phobie sociale n'a pas été créée de toutes pièces, mais des campagnes de sensibilisation de grande envergure ont été menées auprès des médecins généralistes et autres soignants pour leur fournir les dernières informations à ce sujet et auprès du public pour lui faire « prendre conscience » qu'il pouvait souffrir de cette pathologie et qu'un traitement était disponible.

Cette meilleure reconnaissance de cas de phobie sociale par des cliniciens éduqués par les firmes pourrait paraître bienvenue. Mais il ne faut pas négliger les

dégâts, et notamment les actes suicidaires, qui peuvent être causés par des traitements administrés sans surveillance. Ce risque ne se justifie certainement pas pour des gens qui sont simplement timides et qui ne souffrent pas réellement de phobie sociale mais qui vont néanmoins recevoir des ISRS par erreur.

De façon anecdotique, cette pathologie illustre également la puissance des firmes. En effet, la phobie sociale a été rebaptisée « trouble de l'anxiété sociale » en partie pour satisfaire les stratégies de commercialisation de la firme qui produit la paroxétine, GlaxoSmithKline [8].

L'ALPRAZOLAM ET LE TROUBLE PANIQUE

En 1964, Donald Klein suggéra que dans le sous-ensemble des troubles phobiques anxieux se retrouvait un état appelé « trouble panique » [22]. Il décrivit un état de panique purement physique, sans aspects psychologiques apparents tels que des comportements d'évitement, par exemple. Il proposa dès lors l'hypothèse que ce trouble serait susceptible d'être soulagé par un traitement médicamenteux. En 1980, la troisième édition du *Manuel de diagnostic et de statistique des troubles mentaux* (DSM-III) reconnut formellement l'existence des troubles paniques, un terme qui était pratiquement inconnu à l'époque. Aujourd'hui, il s'agit probablement du trouble névrotique le plus populaire. Dans la sphère publique, n'importe quel trouble anxieux est désormais assimilé à une attaque de panique, même si l'épisode d'angoisse dure pendant des heures ou des jours alors que les attaques de panique ne devraient pas durer plus de 1 min. Comment ce trouble s'est-il introduit dans le langage courant ?

À la fin des années 1970, la firme Upjohn a sorti une nouvelle benzodiazépine à courte durée d'action, l'alprazolam. Au même moment, les premières critiques concernant les benzodiazépines commencèrent à fuser. Les stratégies de commercialisation des troubles paniques furent un moyen d'éviter de donner l'impression de promouvoir ces produits dans l'anxiété quotidienne banale. Upjohn entreprit des recherches conséquentes pour démontrer l'efficacité de l'alprazolam pour les états de panique. Les fonds investis furent spectaculaires et les résultats, comme on pouvait s'y attendre, concluants. Les chercheurs contributeurs, comme ça devrait être le cas dans le meilleur des mondes possible, reçurent de larges moyens pour présenter leurs découvertes dans divers colloques et conférences. Les données obtenues suggéraient que l'alprazolam donnait de meilleurs résultats que le placebo, ce qui permit à ce produit d'obtenir une autorisation de mise sur le marché avec une indication pour le traitement des attaques de panique. Mais la question de sa supériorité, comparé au placebo et aux autres traitements disponibles, est une autre affaire. Les ventes d'Upjohn explosèrent simplement parce que les efforts investis aboutirent à des diagnostics plus fréquents de la pathologie. C'est tout le langage populaire que nous utilisons aujourd'hui pour décrire nos angoisses qui a été modifié sous l'influence d'Upjohn [8,24].

LE MARKETING DE LA DÉPRESSION

À partir de ces exemples, on pourrait penser que nous sommes face à un phénomène nouveau de promotion par les firmes de troubles douteux ou d'importance mineure,

mais en fait, c'est exactement le même processus qui fut mis en œuvre lors du lancement des premiers antidépresseurs. La commercialisation de ces produits s'opposa à de fortes résistances jusqu'à la fin des années 1950. Tout d'abord parce que personne ne pouvait imaginer à cette époque qu'il puisse exister un marché suffisamment vaste. Les personnes chez lesquelles le diagnostic de dépression était posé se retrouvaient hospitalisés dans des services de psychiatrie. Elles étaient traitées par des électrochocs qui étaient le traitement le plus efficace dans de tels cas. Merck fut la firme qui, la première, tenta l'expérience et créa le marché en s'engageant dans la vente à la fois d'amitriptyline et du concept de dépression. La réalisation de ce dernier point se fit grâce à la distribution aux médecins de première ligne de 50 000 copies du livre de Frank Aid [25] sur la reconnaissance et le traitement de la « dépression », c'est-à-dire de ce qu'un « antidépresseur » pouvait traiter. La firme réalisa et diffusa des vidéos montrant comment interroger les patients dépressifs. Malgré cela, la reconnaissance de la dépression et l'utilisation des antidépresseurs connurent un succès limité d'un point de vue marketing jusque dans les années 1980 et l'émergence des ISRS [8,24].

Que notre conception actuelle de la dépression ait été créée de toutes pièces par les départements marketing est un fait troublant. C'est une idée que nous avons du mal à comprendre maintenant que la dépression est devenue le problème le plus commun en psychiatrie. Comment cela s'est-il passé ? La réponse se situe au début des années 1990, quand à la fois le Collège Royal de Psychiatrie au Royaume-Uni et l'Association Psychiatrique Américaine ont lancé une campagne pour sensibiliser à la fois les professionnels et le public au problème de la dépression. Celle-ci était en partie financée par les firmes pharmaceutiques. Il n'y a rien d'intrinsèquement problématique à cela sauf que, dans ce cas, le support des firmes n'était pas désintéressé. Une nouvelle génération de médicaments, les ISRS, était sur le point d'émerger [26].

La buspirone, la première substance sérotoninergique, n'arriva pas à se faire une place sur le marché des anxiolytiques. Ceci indiquait clairement qu'il serait difficile de mettre sur le marché tout nouveau tranquillisant mineur maintenant que nous étions passés dans l'ère post-benzodiazépines, à cause du risque potentiel de dépendance engendré par ces médicaments (voir la section 5). Les ISRS auraient pu subir les mêmes écueils que la buspirone, mais ce ne fut pas le cas. La trouvaille majeure des stratèges du marketing fut d'en faire des antidépresseurs malgré le fait qu'au moment de leur enregistrement dans cette indication, on ne disposait d'aucun essai clinique montrant qu'ils étaient efficaces chez les patients hospitalisés souffrant de dépression.

Cette séquence d'événements ne s'est pas produite de la même manière au Japon. Observer ces différences nous permet de mesurer le poids du marketing sur les pratiques de soins. Dans ce pays, les ISRS n'étaient pas présents sur le marché jusqu'en 2003. La fluvoxamine ne fut commercialisée qu'à la fin de 1999 pour le traitement des TOC et la paroxétine pour celui de la phobie sociale et de la dépression. Ce n'est qu'en 2002 que le marché des antidépresseurs a acquis une taille comparable à celui que l'on connaissait en Occident au milieu des années 1980. À côté de cela, le marché des anxiolytiques est resté bien implanté. La différence fondamentale provient du fait que la dépendance aux benzodiazépines n'est jamais devenue problématique dans ce pays. Cette situation est actuellement en train de se modifier, suite à une vaste campagne de promotion de la dépression dont les conséquences ne sont pas encore connues.

En Occident, les faits se sont déroulés autrement. Un des avantages majeurs des ISRS est qu'ils sont moins dangereux en cas d'overdose que les antidépresseurs tricycliques ou les IMAO. Il devint alors possible, avec ces produits, de s'emparer de l'idée, issue des observations de la psychiatrie sociale, que la dépression est beaucoup plus répandue que ce qu'on l'on pense habituellement. Il paraissait logique d'en informer les médecins généralistes et de les éduquer à la reconnaître chez les patients anxieux qui étaient jusque-là traités avec des benzodiazépines. Le passage aux ISRS leur fut fortement recommandé, puisque les données publiquement disponibles en 1990 montraient que les antidépresseurs, contrairement aux anxiolytiques, pouvaient être pris en traitement chronique pour éviter les risques de rechutes. C'était donc l'option de traitement la plus raisonnable, vu que les ISRS n'induisaient théoriquement pas de dépendance. À partir de la tête de pont de la dépression, des offensives purent être lancées dans le vaste domaine de l'anxiété. Que les ISRS soient anxiolytiques plutôt qu'antidépresseurs est finalement d'une importance mineure dans toute cette histoire.

Certains développements pourraient ramener le concept de dépression à ce qu'il était au début des années 1980. En effet, un groupe de médicaments psychiatriques réellement innovants agissant sur la substance P, le neuropeptide Y ou le récepteur σ pourraient être commercialisés par les firmes en tant qu'anxiolytiques plutôt qu'en tant qu'antidépresseurs. Les firmes font le pari, dans ce cas-ci, que les gens sont actuellement moins susceptibles de faire une confusion gênante entre les termes « anxiolytique » et « tranquillisant mineur ». Mais cette possibilité est peut-être déjà compromise, puisque la prise de conscience du fait que les ISRS causent tout autant de dépendance que les benzodiazépines est en train d'émerger alors même que les qualités anxiolytiques des ISRS sont mises en avant.

Un autre bouleversement pourrait provenir de la découverte d'un antidépresseur efficace dans les cas de dépression nécessitant une hospitalisation – une sorte d'électrochoc sous forme de comprimé. La pilule abortive, la mifépristone, a paru un moment susceptible de jouer ce rôle. Un tel composé aurait pu être un « vrai » antidépresseur permettant de traiter une « vraie » dépression, et aurait eu peu d'effets sur les troubles nerveux observés dans les soins de première ligne. Si cela s'était passé de cette façon, nous aurions été confrontés à une remise en question fondamentale du concept actuel de dépression.

Une dernière possibilité pourrait être que les ISRS soient désormais vendus sans prescription, puisqu'ils ont dans leur grande majorité perdu leurs brevets. Les chances que ceci se produise sont infimes, vu les risques de suicide et les problèmes de dépendance. Mais si cela devait néanmoins être tenté, les firmes les commercialiseraient de la même manière qu'elles le font avec le millepertuis, un produit qui soulage le stress et le surmenage plutôt qu'un traitement de la dépression. Ceci illustre à nouveau le fait que le modèle médical nous impose de faire un lien entre un traitement et une maladie en raison de l'obligation d'une délivrance des médicaments sous prescription.

LA COMMERCIALISATION DU TROUBLE BIPOLAIRE

Le trouble bipolaire est le dernier en date à avoir éveillé l'intérêt des départements de marketing. Pour vendre une série d'anticonvulsivants tels que le valproate ou la lamotrigine, mais aussi des nouveaux antipsychotiques tels que la rispéridone,

l'olanzapine ou la quétiapine, les firmes ont collectivement participé à répandre le diagnostic de troubles bipolaires (voir la section 3).

Lilly, en particulier, a commercialisé ce trouble très activement sans mentionner, dans un premier temps, l'olanzapine dans sa publicité. Grâce à une dynamique publicitaire à couper le souffle, cette firme est parvenue à vendre l'idée que si quelqu'un ne répond pas aux antidépresseurs, c'est qu'il souffre en fait d'un trouble bipolaire non reconnu. Un nombre sans précédent de conférences satellites sur ce sujet, lors de grands congrès psychiatriques, ont été sponsorisés. Des psychiatres ont été formés à interpréter la moindre aberration du comportement comme un signe de cette pathologie. Un des aspects les plus extraordinaires dans cette histoire est que nous ne disposons d'aucune preuve émanant d'essais cliniques pour avancer que l'un de ces produits pourrait d'une façon ou d'une autre avoir un effet préventif dans le trouble bipolaire. L'augmentation des ventes de ces produits n'est due qu'à la capacité des firmes de mettre en avant une série de conférenciers « experts » dans la matière, qui insistent sans cesse et partout sur ce lien entre cette pathologie et un traitement supposé efficace. Mais ce qui est particulièrement inquiétant dans cette nouvelle tendance, c'est qu'elle concerne également les enfants auxquels sont alors prescrites des substances parmi les plus toxiques de la pharmacopée.

LA COMMERCIALISATION DU DYSFONCTIONNEMENT SEXUEL FÉMININ

Le trouble bipolaire dans sa définition stricte est reconnu et clairement décrit depuis 150 ans. En revanche, même si les femmes ont toujours formulé des plaintes sexuelles, une toute nouvelle entité nosologique a vu le jour très récemment, le dysfonctionnement sexuel féminin, grâce à l'effort des firmes visant à développer et à mettre sur le marché un « Viagra® rose » (voir la section 8). Ce qui est à l'œuvre n'est pas juste une question d'extension d'un diagnostic ou de médicalisation de la vie quotidienne. Ici, nous sommes confrontés à une modification du sens de nos expériences et à la façon dont nous nous percevons. Les femmes dans la vingtaine avec trois jeunes enfants qui ont perdu leur intérêt pour le sexe sont encouragées à vérifier leur taux de testostérone sans considérer qu'elles sont dans un cycle de vie particulier. Si la médication peut être utile dans certains cas spécifique, bien des femmes risquent d'être perdantes dans ce processus. En effet, ne pas prendre ce produit pourrait les mettre en compétition avec d'autres. Cela peut aussi affecter la perception qu'elles ont d'elles-mêmes. Les médecins leur diagnostiqueront une insensibilité clitoridienne parce que c'est le genre de chose qui peut être évalué avec une échelle de scores. Cette fixation sur la performance sexuelle va complètement transformer l'expérience qui consiste à faire l'amour. En plus de modifier sa façon d'être, ce déplacement va une fois de plus créer l'illusion de l'existence d'une pathologie qui pourrait être traitée par un médicament.

LA PROMOTION DES ÉCHELLES DE SCORE

Il a été claironné partout que les essais cliniques fournissaient un modèle d'excellence en matière de preuves d'efficacité, et tout ce qui est en rapport avec cette méthodologie

est perçu comme ayant cette même validité supposée. Ceci inclut les abstractions de la pratique médicale que constituent les échelles de scores. Celles-ci sont de plus en plus souvent importées dans la pratique médicale sur la base du fait qu'elles réduiraient la variabilité du dispositif clinique et le rendraient plus scientifique. Les praticiens de soins de santé sont encouragés à évaluer leurs patients durant les entretiens avec des échelles de scores concernant la dépression ou d'autres troubles du comportement. Les règles de bonnes pratiques émanant de NICE au Royaume-Uni, par exemple, défendent l'usage de l'échelle de l'anxiété et de la dépression utilisée à l'hôpital (échelle HAD) lors du suivi de toute femme enceinte.

Conscientes de cela, les firmes pharmaceutiques organisent des colloques satellites dans les congrès professionnels de première importance dans le seul but de favoriser l'utilisation de ces scores par les cliniciens. La publicité pour ces échelles est l'instrument promotionnel à la mode après le commerce des maladies. Au congrès de l'Association psychiatrique américaine en 2007, par exemple, la firme Pfizer a sponsorisé un symposium sur le thème : « Des compétences cliniques aux échelles d'évaluation clinique : des outils pratiques pour la gestion des patients schizophrènes ». Ce type d'échelles permettrait de mettre en évidence la supériorité de l'antipsychotique de la firme, la ziprasidone, par rapport aux autres médicaments de cette classe.

Le recours à ces techniques d'évaluation hors du contexte des essais cliniques comporte des risques méconnus. En effet, la majorité des échelles de scores dans le domaine du comportement ne sont que des listes de faits observables. Ce ne sont pas de bonnes méthodes d'observation d'un patient, puisqu'elles sont en fait très pauvres en contenu informatif.

Le seul avantage qu'on pourrait en tirer est de s'assurer que des questions inutiles ne soient pas posées lors d'un entretien très bref dans un cadre de recherche. Mais lors d'un échange clinique dont la durée est limitée, le praticien va poser les questions qui lui permettent de calculer un score tandis que d'autres questions cruciales seront éludées. Son attention sera en quelque sorte détournée de ce qui compte réellement pour le patient afin de servir les intérêts de ceux qui tirent un profit de l'utilisation de ces techniques d'évaluation.

Les échelles de scores génèrent des données auxquelles de nombreux soignants accordent une confiance exclusive. Ce réductionnisme concernant l'information contribue bien plus à la déshumanisation des échanges cliniques que ne le faisait le réductionnisme biologique dont tant de gens se plaignent. L'absence de prise en compte des aspects contextuels ou d'autres dimensions non mesurables du fonctionnement de l'individu, qui se justifierait par une tentative d'être le plus objectif possible et modestement scientifique en mesurant ce qui peut l'être, nous fait courir le risque d'adopter une attitude pseudo-scientifique.

Les écueils de cette abstraction ou de ce réductionnisme peuvent être illustrés par l'exemple du pèse-personne. Surveiller son poids grâce à une balance de la salle de bains va nous permettre de nous conformer au poids idéal habituellement admis pour rester en bonne santé ou d'obtenir un feedback intéressant dans le cadre d'une réduction de poids. Mais ces questions risquent de capter toute l'attention des patients et des médecins. Et s'il n'y a pas de prise en considération des autres

aspects de la vie personnelle de l'individu qui permettraient de replacer cette valeur pondérale dans son contexte, cette question peut devenir obsédante et induire une véritable névrose. La médecin peut, de son côté, s'obstiner à traiter une mesure chiffrée plutôt qu'une personne. Hélas, nous ne disposons pas de terme diagnostic pour désigner cette attitude médicale.

Les cliniciens de l'ancienne génération auraient très vite admis que les pèse-personnes sont peu utiles dans le traitement de troubles alimentaires. Dans les années 1970 et 1980, la gestion de l'anorexie se différenciait de celle des autres pathologies en psychiatrie par ce rôle central conféré aux techniques de mesure. Celles-ci se sont maintenant répandues sous diverses formes dans toute la discipline. Certains cliniciens seraient mêmes inquiets à la perspective de traiter un patient sans pouvoir s'y référer. Un retour en arrière s'impose. La rencontre avec les patients sans appui technique impliquerait un retour vers une clinique prudente et dégagée des préconceptions, ce qui ne semble pas être politiquement dans l'air du temps.

LE NOUVEAU MARKETING

Le marketing des firmes pharmaceutiques est communément perçu comme amoral. Les différents cadeaux (stylos à bille, tasses, voyages d'études, dîners) qui pourraient corrompre le médecin sont l'objet de critiques constantes. Mais ce ne sont que des gadgets délivrés par le département des ventes et la plupart des médecins n'y voient pas d'impact sur leur mode de prescription. Quand on demande aux prescripteurs ce qui les influence réellement, ils répondent majoritairement qu'ils se basent avant tout sur les preuves d'efficacité. Cette constatation est à l'origine du développement de nouvelles stratégies commerciales plus subtiles et insidieuses. Sachant que c'est de cette façon que l'on capte l'attention des médecins et des autres professionnels de soins, la stratégie marketing s'est essentiellement consacrée à rassembler des preuves menant à une seule conclusion : la nécessité de prescrire le produit de la firme en question.

Comme nous l'avons déjà décrit, seules les parties des essais cliniques réalisés faisant état d'effets favorables sont publiées. Les données défavorables sont laissées de côté ou travesties de manière à minimiser les risques. Nous l'avons vu avec l'exemple des actes suicidaires qui sont soit repris sous le terme de « labilité émotionnelle », soit exclus de l'article parce que considérés comme non significatif. Même les agences de régulation (FDA, EMEA) ne disposent pas de l'entièreté des données. À peu près tous les essais cliniques de quelque importance que ce soit et dans tous les champs de la médecine sont présentés sous forme d'articles rédigés par des agences spécialisées dans la communication stratégique de l'information.

Quand les règles de bonnes pratiques sont édictées par des institutions indépendantes des firmes pharmaceutiques, le seul matériel disponible provient de ces publications. Dans la plupart des cas, les conclusions sont bien entendu que la prescription des nouvelles substances présente un avantage par rapport aux anciennes thérapeutiques. La médecine basée sur les preuves dans laquelle nombre de gens ont fondé tant d'espoirs est devenue dans une large mesure une médecine biaisée par

les preuves et un moyen par lequel les firmes étendent leur mainmise sur les soins de santé.

Même la façon d'interpréter les preuves est faussée. Comme cela a déjà a été illustré au chapitre 4, les résultats des études montrent que les antidépresseurs peuvent apporter certains bénéfices, mais qu'ils ne devraient être utilisés en première intention que dans des cas spécifiques. Toutefois, dans le discours des firmes, ceci se transforme en preuves irréfutables que ces produits fonctionnent et qu'ils devraient dès lors être prescrits dès que possible chez un patient dépressif. De plus, il sera recommandé de rajouter un médicament supplémentaire si le premier ne donne pas les résultats escomptés [18].

Un dernier élément est le mauvais usage qui est fait du concept de « signifiance statistique ». Le caractère non significatif attribué par les firmes à certains risques liés à un traitement peut paraître étrange. Il est difficile d'admettre qu'un nombre plus élevé de décès dans le groupe de patients qui prend le principe actif puisse être non significatif. De même, des effets indésirables se produisant plus fréquemment lors de la prise d'une substance en comparaison avec le placebo reste un excès de risque jusqu'à preuve du contraire. Les études réalisées par les firmes ne sont pas construites pour mettre en évidence de tels risques, et c'est la raison pour laquelle les données à ce sujet sont rarement significatives. Les relevés d'actes suicidaires lors des essais cliniques réalisés avec des antidépresseurs indiquaient une multiplication des actes suicidaires par 2,5 à partir de 1998. Ceci aurait dû être reconnu et inciter à une mise en garde dès ce moment [27].

Toutes les techniques commerciales qui viennent d'être décrites – les articles rédigés par des écrivains fantômes, signés par des « experts » et publiés dans des revues prestigieuses, la mise en avant de ces « leaders d'opinion », de professeurs d'université lors des colloques dont repartent des légions de médecins ayant reçu la bonne parole à dispenser aux professionnels de santé qui n'ont plus qu'à se baser sur des preuves – font partie d'un nouveau type de marketing. Celui-ci présente le double avantage d'une part de permettre aux firmes de rester relativement discrètes, et d'autre part d'avoir un coût relativement modeste en comparaison des grandes campagnes publicitaires que nécessitent d'autres produits de consommation.

CHAPITRE

30

Des soins de santé à Pharmageddon

- La perception des progrès en psychiatrie 314
- Soins de santé contre produits de santé S.A. 316
- Pharmageddon 317

LA PERCEPTION DES PROGRÈS EN PSYCHIATRIE

L'industrie pharmaceutique éthique s'est développée dans les premières années du XXe siècle. À ce moment et dans les quelques décades qui ont suivi, on a pu observer une amélioration remarquable des indices de santé dans les démocraties industrielles. Le taux de mortalité infantile a chuté, l'espérance de vie s'est allongée et des fléaux tels que la tuberculose et la diphtérie ont été maîtrisés. Ces progrès, dans l'esprit de la plupart des gens, sont intervenus en grande partie grâce aux développements de nouvelles techniques en médecine, et en particulier dans le domaine pharmaceutique.

Comme l'a démontré Thomas McKeown, la réalité est plus complexe [28]. La chute de la mortalité attribuable aux maladies infectieuses est antérieure à l'apparition des antibiotiques, des vaccins ou de toute thérapie médicamenteuse spécifique. Elle s'explique essentiellement par une amélioration de la nutrition, une résolution des problèmes de surpopulation et de grands travaux d'aménagements sanitaires. Le développement d'une médecine technologique dont l'expansion spectaculaire s'est étendue sur les décades qui ont suivi la seconde guerre mondiale a en définitive relativement peu contribué à la nette amélioration des indices de santé en comparaison de ce grand bouleversement du tournant du XXe siècle.

Les perceptions qu'a le public des progrès réalisés en psychiatrie vont dans le même sens que dans les autres domaines de la médecine. On attribue à l'apparition des antipsychotiques et des antidépresseurs le fait que les hôpitaux psychiatriques se soient progressivement vidés, les patients pouvant grâce aux médicaments être traités au sein de la communauté. Ici encore, la réalité est plus complexe. La fermeture des grands hôpitaux psychiatriques est plutôt la conséquence de changements administratifs. Jusqu'en 1950, la plupart des grands asiles appliquaient, dans leurs salles, une politique de mélange des patients tous diagnostics confondus [29]. Des améliorations substantielles furent obtenues en séparant les malades mentaux des handicapés mentaux, les personnes âgées des jeunes patients, les patients

chroniques des patients en crise et les personnes présentant des troubles mineurs de celles souffrant de pathologies sévères. Cette répartition permit le développement d'une série de stratégies de traitement spécifique pour différents problèmes et une évolution des mentalités du personnel des services de psychiatrie, à laquelle l'avènement de la chlorpromazine a également contribué. À l'inverse, au Japon, l'apparition de ce médicament s'est accompagnée d'une multiplication par quatre du nombre d'hospitalisations, ce qui contredit le lien trop vite établi entre l'utilisation des antipsychotiques et la désinstitutionalisation.

Au regard de ce qui vient d'être dit se pose la question de savoir quelles thérapeutiques peu spécifiques ou technologiques permettraient actuellement d'améliorer la santé mentale de la population générale. Parmi les nombreuses possibilités qui se présentent à nous et qui nécessiteraient des investissements plus importants, citons la prévention des abus sexuels d'enfants, la violence domestique verbale ou physique ou la perte des liens sociaux, par exemple [30,31]. Les programmes de prévention de ce domaine ont montré leur efficacité dans l'incidence des pathologies mentales.

Force est de constater que la médecine technologique est devenue dangereuse en elle-même. Le procédé des études randomisées contrôlées contre placebo ont montré que, dans certaines pathologies, les approches non spécifiques donnent des résultats comparables aux approches spécifiques sophistiquées. Dans les essais cliniques concernant les antidépresseurs, par exemple, 50 % des patients répondent aux antidépresseurs mais 40 % au placebo. Ce qui veut dire en pratique que contrairement au traitement des infections sévères par des antibiotiques, quand il s'agit de traiter des troubles nerveux, ni les antipsychotiques, ni les antidépresseurs n'auraient une spécificité telle qu'ils permettraient de balayer « l'affection psychique » d'une personne, quelles que soient les circonstances dans lesquelles le traitement est donné. Seule la relation que la personne établit avec ceux qui la soignent est déterminante dans le fait qu'un traitement opère et pour la qualité de la réponse qui en résulte.

Nous nous sommes laissés éblouir par les preuves issues des études cliniques que les antidépresseurs pourraient amplifier les bénéfices obtenus grâce à une relation thérapeutique de bonne qualité. Mais nous risquons d'oublier qu'en l'absence de cette dernière, ces produits pourraient ne pas fonctionner du tout.

Les médicaments psychiatriques auraient dû permettre l'avènement d'une thérapie psychopharmacologique. Mais le risque est désormais de voir les unités de psychiatrie se remplir de techniciens du médicament. En effet, les médecins prennent souvent l'allure de simples prescripteurs insensibles à la dynamique de la relation dans laquelle la prescription s'inscrit. Ils sont en voie de devenir des « pharmacologues ».

D'autres développements non spécifiques pourraient être tout aussi thérapeutiques, sinon plus, que les traitements médicamenteux. Citons, par exemple, l'apport d'informations détaillées concernant le médicament psychiatrique à ceux qui les prennent. En effet, comme l'illustre ce livre, les inconvénients de ce type de substances sur la vie d'une personne, lorsqu'elles ne sont pas utilisées judicieusement, peuvent souvent dépasser les bénéfices.

Intuitivement, il semble que le fait de permettre aux individus de prendre le contrôle de leur propre vie et de participer aux prises de décision qui les concernent pourrait constituer un progrès. De nombreuses justifications philosophiques

sous-tendent une telle attitude [32]. Cependant, ceci va à l'encontre du modèle mécaniste de la médecine qui oriente actuellement les programmes financiers et de recherches des industries pharmaceutiques. Il reste à voir quel sera l'avenir de l'éventuelle confrontation entre ces deux positions.

SOINS DE SANTÉ CONTRE PRODUITS DE SANTÉ S.A.

Le domaine des soins de santé s'est complètement transformé durant les 50 dernières années. Il fut un temps où nous consultions notre médecin sans oser lui poser de question. Si nous le faisions, la réponse ne pouvait être discutée qu'à la condition que nous ayons, nous-mêmes, une formation médicale. Les essais cliniques ont contribué à ce que le discours concernant les bénéfices et les risques d'une substance fasse partie du domaine publique et, à partir de là, autorisé les gens à poser des questions à leur médecin. Les acteurs du monde médical doivent descendre de leur piédestal et s'engager à accompagner leurs patients d'une nouvelle manière. Des termes tels que « choix » ou « droits » des patients, désormais appelés « usagers » ou « clients », sont apparus dans le langage médical. Ce contexte a contribué à mettre en place un marché des produits de santé dans lequel les firmes pharmaceutiques sont des acteurs évidents. Mais il faut garder à l'esprit que tous les services du secteur de la santé sont susceptibles d'être mis en forme et gérés comme des produits de consommation. Et, comme toujours, pour vendre le produit quel qu'il soit, un médicament, des services de soins de santé, une voiture ou du shampoing, la publicité doit nous vendre l'espoir d'une vie meilleure.

Nous sommes bien loin des soins de santé à l'ancienne, quand les infirmières, les médecins et d'autres intervenants essayaient patiemment, malgré maintes difficultés, de restaurer la santé de ceux d'entre nous qui souffraient. Le terme « patient » convient mieux à cette vision des choses, puisqu'il signifie « quelqu'un qui endure ». Quand on se place dans la perspective du soin, cela a aussi peu de sens pour un intervenant d'utiliser le terme « client » que ça n'en aurait pour une mère vis-à-vis de son enfant. On imagine mal des enseignants qualifier leurs élèves d'« usagers de l'enseignement ».

Prenons l'exemple du diabète. Quand on se place dans la logique du soin, la publicité pour un glucomètre qui montre des jeunes gens en pleine santé se baladant dans la montagne a quelque chose de simpliste et d'indécent. Dans la réalité clinique, cette maladie chronique nécessite bien plus que des outils techniques pour être correctement soignée. Les complications à court et à long terme peuvent être graves, invalidantes ou mortelles. Il s'agit pour les éviter de traiter chaque patient de façon spécifique et individualisée. Les infirmières en diabétologie devront, par exemple, apprendre aux patients comment prélever une goutte de sang pour mesurer la glycémie sur le côté de leur doigt. En effet, s'ils deviennent aveugles suite aux complications de la maladie, la sensibilité de la pulpe de leurs doigts leur sera indispensable [33]. De la même façon, la publicité pour les antipsychotiques et les antidépresseurs sont coupées de la réalité du soin. Quand il est question de gérer des troubles mentaux, nous aurons recours à une grande diversité de réaménagements

sur le long terme pour faire face aux fragilités du corps et de l'esprit. Le médicament, s'il est nécessaire, n'aura qu'un rôle mineur. Accompagner les patients dans cet esprit devient pourtant de plus en plus difficile.

En effet, nous sommes encouragés à suivre des règles de bonnes pratiques et des protocoles plutôt que d'écouter et d'agir avec nos patients de façon singulière. Bien que tous s'accordent à prôner une médecine individualisée, en pratique, celle-ci est de plus en plus standardisée et les résultats obtenus sont de plus en plus médiocres.

Les professionnels de soins de santé se focalisent sur les risques de l'organe dont ils sont spécialistes et sont intégrés à ce titre dans un segment de marché spécifique. Un cardiologue, par exemple, va tenter de réduire un taux de cholestérol, et sera satisfait s'il y arrive. Même si la mortalité, liée à des problèmes non cardiovasculaires imputables à ce traitement, est plus élevée que dans la population générale, il ne verra pas l'utilité d'en informer le patient [34]. Chaque spécialiste délivre ses produits de soins et ce, même si la santé globale de la personne en pâtit. Dans ce cadre, les patients qui se plaignent d'effets indésirables sont mal perçus. Des médicaments comme la pilule Diane 35® (un contraceptif prescrit dans le traitement de l'acné), les statines, les bêtabloquants peuvent être la cause d'une série de troubles non reconnus par les médecins et dont on ne récupère pas toujours facilement. Des problèmes aigus tels que des envies suicidaires, de l'akathisie et des états psychotiques peuvent être causés par des agents amaigrissants, le rimonabant, des produits pour arrêter de fumer, la varénicline ou le bupropion, ou des traitements de l'acné comme le Roaccutane®. Comme ces problèmes se situent en dehors de la compétence du spécialiste qui prescrit le produit, ils ne seront pas identifiés.

PHARMAGEDDON

L'émergence du Viagra® au milieu des années 1990 opère un tournant majeur pour plusieurs raisons. Elle marque, comme nous l'avons vu, le début du moment où il devint possible de discuter ouvertement de difficultés sexuelles et de leur traitement. Mais sur le long terme, ce qui est le plus marquant, c'est que les cadres des firmes pharmaceutiques ont commencé à parler ouvertement de médicaments qui contribuent à mener un certain style de vie (« *lifestyle drugs* ») plutôt qu'à traiter de vraies maladies. Ce n'est pas le fait que cela touche à la sexualité qui en fait une affaire de style de vie. C'est la régularité avec laquelle ces médicaments produisent une réponse. L'effet souhaité est obtenu 9 à 9,9 fois sur 10. Le contraste avec les résultats des antidépresseurs, par exemple, qui ne donne l'effet escompté que 1 fois sur 10, est impressionnant (voir le chapitre 4).

À la différence des antidépresseurs, le Viagra® produit des effets de qualité. Pour quiconque travaillant dans les soins de santé, la qualité jusqu'à récemment se référait à une situation dans laquelle la relation entre le professionnel et le patient était chaleureuse, intuitive et empreinte de compréhension. Ce n'est pas ce que ce mot recouvre d'un point de vue industriel. Pour une firme pharmaceutique, la qualité implique la prévisibilité. Les hamburgers de chez McDonald ont cette caractéristique. Ce que souhaite une compagnie, c'est qu'une substance soit constamment

égale dans son effet. C'est ce qui permet de se débarrasser du concept de maladie et de parler de style de vie.

Sommes-nous sur le point de produire une nouvelle génération d'antidépresseurs ou d'anxiolytiques qui seraient aussi fiables ? La réponse est non. Il n'y aura pas de grand changement dans les substances dont nous disposons. L'utilisation de la neuro-imagerie permet de voir où agit un produit. Les tests pharmacogénétiques permettront de prévoir l'apparition d'effets indésirables chez certaines personnes plutôt que d'autres. Ces avancées rendront sans doute les nouvelles substances un peu plus fiables. En revanche, le marketing des médicaments est devenu tellement sophistiqué que les gens peuvent être persuadés qu'ils en tireront des bénéfices qui n'existent pas. Après ce qui vient d'être évoqué, nous pouvons inférer que le marketing de la psychopharmacologie suit le même processus qui a fait évoluer la chirurgie plastique vers la chirurgie cosmétique.

La chirurgie plastique a débuté par une série de procédures incertaines destinées à réparer les blessures infligées par la guerre. En devenant plus sophistiquée, elle a franchi les limites de la médecine pour devenir une chirurgie cosmétique [35]. Elle est alors passée d'une discipline qui permettait de restaurer la place des gens dans l'ordre social à une série de pratiques qui ont pour but avoué d'améliorer les performances sociales. De la même façon, la psychopharmacologie, grâce à l'efficacité de sa propagande plutôt qu'à celle de ses médicaments, sera moins médicale et plus orientée vers un choix de style de vie. Nous assistons au développement d'une psychopharmacologie cosmétique.

Ce changement de décor a été décrit par Charles Medawar :

> ***Je crains que nous ne soyons orientés aveuglément vers Pharmageddon. Pharmageddon est un paradoxe extraordinaire : nous bénéficions individuellement de merveilleux moyens thérapeutiques alors que, collectivement, nous sommes en train de perdre la perception et le sens de ce qu'est la santé. Par analogie, pensons à la relation entre un voyage en voiture et les changements climatiques : ils sont intrinsèquement liés mais ne sont que faiblement connectés dans l'esprit du conducteur. De la même manière que le changement de climat ne semble pas pouvoir résulter d'un déplacement en voiture, la notion de Pharmageddon sera en contradiction avec la plupart de nos expériences individuelles concernant la prise d'un médicament [36].***

Ce merveilleux progrès que fut l'apparition d'engins mécaniques nous permettant de réaliser des périples difficiles, puis de sauter dans une voiture pour aller chercher notre journal au coin de la rue, nous a rendu obèses et a ruiné notre condition physique tout en détériorant la planète.

Il est de plus en plus facile de convertir les vicissitudes de la vie en maladies et de mettre sur le marché des substances telles que les stimulants pour les traiter. Personne ne s'émeut qu'on puisse sans difficulté persuader les médecins et les patients que certaines des substances parmi les plus toxiques en médecine, comme les antipsychotiques, devraient être utilisées pour soulager des troubles mineurs. En parallèle à cela, rien n'est fait pour encourager les firmes à produire des médicaments qui permettraient de traiter des particularités plus spécifiques de la schizophrénie ou la véritable maladie maniacodépressive.

Références

1. Vogel M.J., Rosenberg C.E., éds. The therapeutic revolution. Philadelphie : University of Pennsylvania Press ; 1979.
2. Sneader W. The prehistory of psychotherapeutic agents. J Psychopharmacol 1990 ; 4 : 115–119.
3. Liebenau J. Medical science and medical industry. Basingstoke : Macmillan ; 1987.
4. Pellegrino E. The sociocultural impact of twentieth century therapeutics. In : Vogel M.J., Rosenberg C.E., éds. The therapeutic revolution. Philadelphie : University of Pennsylvania Press ; 1979. p. 245–266.
5. Marsh P. Prescribing all the way to the bank. New Scientist 1989 ; 18 : 50–55.
6. Melville A., Johnson C. Cured to death. Sevenoaks : New English Library ; 1982.
7. Healy D., Cattell D. The interface between authorship, industry, and science in the domain of therapeutics. Br J Psychiatry 2003 ; 182 : 22–27.
8. Healy D. Let them eat Prozac. New York : New York University Press ; 2004.
9. Healy D. Our censored journals. Mens Sana Monographs 2008 ; 6 : 244–256.
10. Healy D. The creation of psychopharmacology. Cambridge, MA : Harvard University Press ; 2002.
11. Rawlins M.D. Development of a rational practice of therapeutics. BMJ 1990 ; 301 : 729–733.
12. Healy D. The dilemmas posed by new and fashionable treatments. Advances Psychiatr Treatment 2001 ; 7 : 322–327.
13. Healy D., Savage M., Michael P., et al. Psychiatric bed utilisation : 1896 and 1996 compared. Psychol Med 2001 ; 31 : 779–790.
14. Freemantle N., Mason J., Phillips T., et al. Predictive value of pharmacological activity for the relative efficacy of antidepressants drugs. Meta-regression analysis. Br J Psychiatry 2000 ; 177 : 292–302.
15. Gilbody S.M., Song F. Publication bias and the integrity of psychiatry research. Psychol Med 2000 ; 30 : 253–258.
16. Huston D., Locher M. Redundancy, disaggregation and the integrity of medical research. Lancet 1996 ; 347 : 1024–1026.
17. Rennie D. Fair conduct and fair reporting of clinical trials. JAMA 1999 ; 282 : 1766–1768.
18. Healy D. Trussed in evidence? Ambiguities at the Interface between clinical evidence and clinical practice. Transcult Psychiatry 2009 ; 46 (1) : 16–37.
19. Healy D., Nutt D. Prescriptions, licenses and evidence. Psychiatr Bull 1998 ; 22 : 680–684.
20. Moynihan R., Cassels A. Selling Sickness. New York : Nation Books ; 2005.
21. Beaumont G. The place of clomipramine in psychopharmacology. In : Healy D., éd. The psychopharmacologists. Vol 1. Londres : Arnold ; 1996. p. 309–328.
22. Klein D.F. Reaction patterns to psychotropic drugs and the discovery of panic disorder. In : Healy D., éd. The psychopharmacologists. Vol 1. Londres : Arnold ; 1996. p. 329–352.
23. Sheehan D. Angles on panic. In : Healy D., éd. The psychopharmacologists. Vol 3. Londres : Arnold ; 2000. p. 479–504.
24. Healy D. Shaping the intimate. Influences on the experience of everyday nerves. Soc Stud Sci 2004 ; 34 : 219–245.
25. Ayd F.J. Recognition and treatment of the depressed patient. New York : Grune and Stratton ; 1961.
26. Healy D. The marketing of 5HT : depression or anxiety. Br J Psychiatry 1991 ; 158 : 737–742.
27. Healy D. The antidepressant tale : Figures signifying nothing ? Adv Psychiat Treat 2006 ; 12 : 320–328.
28. McKeown T. The role of medicine. Oxford : Basil Blackwell ; 1979.
29. Valenstein E.S. Great and desperate cures. New York : Basic Books ; 1986.
30. Healy D. Images of trauma. Londres : Faber and Faber ; 1993.
31. McGhee R.A., Wolfe D.A. Psychological maltreatment : toward an operational definition. Developmental Psychopathology 1991 ; 3 : 3–18.
32. Bursztajn H.J., Feinbloom R.I., Hamm R.M., et al. Medical choices, medical chances ; how patients, families and physicians can cope with uncertainty. Londres : Routledge ; 1980.
33. Mol A. The logic of care. Londres : Routledge ; 2008.
34. Mangin D., Sweeney K., Heath I. Preventive healthcare in elderly people needs rethinking. BMJ 2007 ; 335 : 285–287.
35. Haikan E. Venus envy. A history of cosmetic surgery. Baltimore, MD : Johns Hopkins University Press ; 1998.
36. http ://www.socialaudit.org.uk/6070225.htm.

Index

A

Abilify *voir* aripiprazole
abréaction, benzodiazépines, 154–155
abus de substances
    désinhibition, 250
    facteurs psychologiques, 249–250, 252
    voir aussi dépendance
abus pharmacologique, 272–279
acamprosate, 242, 248
acetazolamide, 95
acétylcholine (ACh), 198, 201, 219, 221
acide γ-aminobutyrique (GABA), 151, 167, 184, 248
acide lysergique diéthylamide (LSD), 12, 13, 161, 165, 240, 254
acide valproïque, 104, 112
Adapin, 54
Adderall XR, 131
addiction *voir* dépendance
    voir aussi dexamphétamine
agressivité
    carbamazépine pour, 110, 111
    enfants prenant des ISRS, 131
    induite par antipsychotiques, 34, 42, 44
    agitation *voir* akathisie
agomélatonine, 54, 165, 189
agoraphobie, 141
agranulocytoses, 16
akathisie
    antidépresseurs, 79–80, 281–284
    antipsychotiques, 16–17, 25, 34–36, 42–44, 46, 47
    bêtabloquants, 170
    lithium, 106
    responsabilité, 281
akinésie, 31, 38
Akineton, 45
alcool
    benzodiazépines, 154, 242
    dépendance psychique (« *craving* »), 245
    désinhibition, 250–252
    facteurs psychologiques liés à l'abus, 249–251, 252
    gestion de l'appétence, 246–249
    interactions médicamenteuses, 25, 46, 84, 110
    pour l'insomnie, 181, 183
    pour le trac, 140
    sevrage, 153, 238, 240–242, 245–248, 253
    syndromes de sevrage, 244–250
    théorie sur l'addiction, 253
    tolérance, 240–242
allaitement
    antidépresseurs, 83
    antipsychotiques, 26, 116, 347
    stabilisateurs de l'humeur, 109, 116
Allegron *voir* nortriptyline
« allure schizophrénique », 31, 37
alprazolam, 150, 153, 156, 307
alprostadil, 226
altération de la mémoire liée à l'age (AMLA), 207–209
Alzheimer, démence d', 197–199, 203–204, 206
Ambien *voir* zolpidem
amisulpride, 8, 12, 13, 17, 20
amitriptyline, 52, 54, 72
amnésie
    benzodiazépines, 154, 156–157, 185
    induite par antidépresseur, 76
amylobarbitone, 191
amphétamines, 125, 127, 128, 130, 131, 133, 134–135, 177, 209
Anafranil *voir* clomipramine
analgésiques
    et fonction sexuelle, 226
    interactions médicamenteuses, 26, 110
    sensibilisation comportementale, 246
anesthésiques, 84
angiotensine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'(IEC), 110, 201–202, 205
aniracétam, 201
anormalités sanguines, induites par médicaments 17, 107, 111, 113

Antabuse *voir* disulfirame
anti-aphrodisiaques, 228
anticholinergiques, 40–44, 219, 273
anticonvulsivants
benzodiazépines, 153
commercialisation du trouble bipolaire, 309–310
en tant que stabilisateurs de l'humeur, 93–95, 98–99, 102–104, 111–113
antidépresseurs, 50–70
abus pharmacologique, 273
action des, 63–66
allaitement, 83
anxiolyse, 162–163
anxiété généralisée, 148
névrose phobique, 141
phobie sociale, 142–143, 306
troubles dissociatifs, 143
troubles obsessionnels compulsifs, 142, 304–305
voir aussi ISRS, anxiolyse
apathie induite par antipsychotiques, et 36
arrêt, 69–70
augmentation de lithium, 105
commercialisation de la dépression, 307–308
conduite d'un véhicule, 83
dépendance, 69–70, 253–259
durée du traitement, 62–66
effets cardiovasculaires, 73–74, 82–83, 259, 283
effets indésirables, 71–84
ambigus, 71, 75–82, 97–98
« cheese effect », 52, 74, 81
circonstances particulières, 82–83
données des essais cliniques, 283–284, 315
enfants, 130–131
évidents, 72–74
fonction sexuelle, 77–78, 128, 212–214, 216–217, 218–219, 220–221, 223, 227, 258–259
manie, 78, 79, 97–98
sevrage, 78, 83, 239, 253–259
suicidalité, 79–81, 122, 133, 284, 313
symptômes de dépression, 71
syndrome de stress, 255–257
efficacité, 58–62, 314
en tant qu'agonistes S1, 164–165
en tant que sédatifs, 72, 192
enfants, 130–131, 282
épilepsie, 83
essais cliniques, 58–61, 128, 283–285, 296–299, 315, 316
fractures, 84
grossesse, 82
hémorragie, 84
maladies cardiovasculaires, 83
histoire, 51–55, 55, 304–305, 306
IMAO
« cheese effect », 74, 81–82
anxiolyse, 138, 141–142, 306
effets indésirables, 51, 72–73, 74, 76–77, 81–82, 98
histoire, 51–52, 306
interactions médicamenteuses, 84, 130
intoxication médicamenteuse, 83
marques déposées, 54
posologies, 68
sevrage, 69
situations particulières, 82
indications enregistrées, 301
interactions médicamenteuses, 25–26, 72, 84, 110, 130
intoxication médicamenteuse, 84
ISRS, 52–54, 68
manque de réponse aux, 67–69
posologies, 68–70, 83–84
pour le TDAH, 125
prescription abusive, 273–279
responsabilité, dommages occasionnés par les médicaments, 281, 284
tricycliques
circonstances particulières, 82
effets indésirables, 71–72, 73, 75–76, 78–79, 81
fonction sexuelle, 219
puissance sexuelle masculine, 77, 218–220, 225
histoire, 51–52, 53
intoxication médicamenteuse, 83
posologies de démarrage, 68–70
pour le TDAH, 125
marques déposées, 54
sevrage, 69, 77
troubles obsessionnels compulsifs, 142, 304–305
anti-émétiques, 24
antihistaminiques, 26, 47, 54, 192, 228
antihypertenseurs, 111, 130, 213, 228, 283
antioxydants, 206–207
antipsychotiques, 7–28
allaitement, 26, 37
antiémétiques, 24
antischizophrénicité, 10, 14–15, 23
anxiolyse, 139, 145, 165, 308
arrêt, 22–23, 37
atypiques, 7, 10, 16–18
biomythologies, 17–18
commercialisation, 17, 112–113, 128, 310–311
comparées aux benzodiazépines, 151
conduite d'un véhicule, 26
dépendance, 22, 116, 255
dépôt, préparations, 23–24, 35
durée du traitement, 22–23, 26
écoute des patients sur leurs réactions aux, 10, 13, 14, 21, 22
effets bénéfiques, 9, 10, 13–14, 16–17, 24
effets indésirables, 29–47, 114
agents de seconde génération, 15–17, 25–26

benzodiapézine, gestion par, 46, 166–167
biomythologies, 17–18
cardiovasculaires, 42–43, 132
circonstances particulières, 26–27
diabète, 39–40, 132
enfants, 130, 132
extrapyramidaux, 10, 12, 14, 16, 17, 19, 24, 26
fonction sexuelle, 37, 218–221
gestion, 44–47
liés au système dopaminergique, 30–37, 43–45, 134
liés aux interactions médicamenteuses, 25–26
narcose à l'halopéridol, 19
non-dopamine, 37–44, 46, 47, 132
posologies, 19, 20, 23, 26, 31, 33, 45
prise de poids, 38–39, 47, 130, 132, 165
psychostimulants, 130–132
psychothérapie, 24
suicide, 35–36, 43, 93
en tant que stabilisateurs de l'humeur, 90, 91–92, 97–98, 115
enfants, 121, 123, 128, 130, 131
essais cliniques, 296–299
grossesse, 26
histoire, 9–10, 16–17
interactions médicamenteuses, 25, 132
marques déposées, 8
mécanisme d'action, 11–12, 17
médicaments sérotonergiques, 167
mortalité, 17–18, 27
observance, 15, 19, 23
personnes âgées, 17, 27, 39, 40, 42, 43, 46
Pharmageddon, 317–318
posologies, 14, 15, 18–20, 23, 27, 33
précision diagnostique 7–8
première génération, 8, 9, 19, 24
prescription abusive, 272, 273, 276–278
psychostimulants, 134–135
psychothérapie, 8, 24, 25
responsabilité, dommages occasionnés par les médicaments, 281, 282
seconde génération, 7, 15–16, 20, 24–25, 26–27
sédation, 17, 18, 25, 39–41, 192
sevrage, 22–23, 44, 115, 238, 259
syndrome de stress, 255–257
thérapie flexible, 21
variabilité des réponses aux, 13, 16, 21
« *who cares* » *feeling*, (sensation de détachement), 12–13
anxiété, 138–148
commercialisation de l', 98, 148, 165, 304–307, 309–310
effet rebond, 156
formes, 140–147
insomnie, 175, 181–182
médicaments psychiatriques, 139, 148
agonistes et antagonistes des récepteurs de sérotonine, 163–168, 308
antidépresseurs, 139, 141, 143, 144, 145–147, 161–165, 304–306 *voir* aussi ISRS, anxiolyse
antipsychotiques, 143, 145, 163, 305
benzodiazépines, 149–160, 163–164, 185, 307
bêtabloquants, 139, 140, 142, 168–171
névrotique, 140–141
types, 139–140
anxiolyse, 163–164
crise benzodiapézinique et, 150
dépendance, 255
données des essais cliniques, 291–292
effets indésirables, 79, 130, 292
fonction sexuelle, 229
sérotonine, 166–167
sevrage, 69, 258
situations particulières, 82
anxiolytiques *voir* anxiété, médicaments psychiatriques
apathie *voir* démotivation
aphrodisiaques, 224–227
apomorphine, 221, 223
apnée du sommeil, 175–176
appétences, 246–250
Aricept *voir* donépézil
aripiprazole, 8, 17, 35, 99
Artane, 45
aspirine, neuroprotection, 206
aténolol, 169
Ativan *voir* lorazépam
atomoxétine, 129, 131
Aurorix *voir* moclobémide
Aventyl *voir* nortriptyline

B

barbituriques
comparées aux benzodiazépines, 151
désinhibition, 250
en tant qu'hypnotiques, 190–191
interactions médicamenteuses, 25, 84
posologies antipsychotiques, 18
sevrage, 239, 243, 253
théorie de l'addiction, 253
tolérance, 240
balance bénéfices/risques, 30, 37, 282–283
benzatropine, 45
benzédrine, 125
benzodiazépines, 149–160
classes, 152
conduite d'un véhicule, 157
dépendance, 150–151, 156–159, 160, 186, 254–256
désinhibition, 250
effets indésirables, 151, 156–157, 186, 187
histoire, 149–150

interactions médicamenteuses, 25, 46, 84
marques déposées, 150
mécanisme d'action, 151–152, 158, 167–168, 184
sevrage, 150, 157–160, 187, 240, 242–243, 245
tolérance, 240–241
utilisation clinique, 152–154
anxiolyse, 139, 145, 149–150, 153, 155, 156–159, 167–168, 187, 307
dépression, 55
effets indésirables, 46, 156
insomnies, 179–182, 186, 187
psychoses, 19, 20
sevrage alcoolique, 155, 244
troubles bipolaires, 95
bêtabloquants, 47, 168
anxiolyse, 139, 142, 168–171
fonction sexuelle, 219
bêta-carbolines, 152, 158
béthanéchol, 219
biomythologies
antipsychotiques, 17–18
traitement du TDAH, 125
bipéridène, 45
bouche sèche, 31–33, 40, 46, 71, 72, 270
bromazépam, 150
bruxisme, 74, 176
bupropione, 55, 248
buspirone, 55, 163, 165, 220, 255, 308
butobarbitone, 191

C

caféine, 179, 206
Camcolit, 104 *voir* aussi carbonate de lithium
cannabis, 251
cantharides, 225
capacité à faire face, 65–66
captopril, 201
carbamazépine, 93–94, 102–105, 110–112
carbonate de lithium, 104, *voir* aussi lithium
cardiovasculaire, système
effets des médicaments
antidépresseurs, 73–74, 81–82, 83–84, 258–259, 277–278
antipsychotiques, 18, 27, 39, 42–43, 130
enfants, 130, 132
inhibiteurs de la cholinestérase, 203
régulation du système cardiovasculaire, dopamine, 27
catalepsie, 176
catatonie, 96, 155
Caverject, 226
Celexa *voir* citalopram
céphalées, 74, 110, 164
cerveau, chimie du
antidépresseurs, 65–66
démences, 200–201
neurotransmetteurs; 200–201
voir aussi neuroprotection
cerveau, physiologie du
appétences, 246, 248
syndromes de sevrage, 240–242, 244–245
systèmes de plaisir, 246–247
Champix, 248
« cheese effect », antidépresseurs IMAO, 51, 74, 81–82
cheveux, modifications des, 35, 107–109, 111
chlordiazépoxide, 150, 153, 158, 242
chlorméthiazole, 191
chlorpromazine, 8
action anti-émétique, 24
dépendance, 253–254
effets indésirables, 39–41, 165
effets, 17
en tant que stabilisateur de l'humeur, 92
histoire, 9–10
interactions médicamenteuses, 25
posologie, 19–20
sécurité, 26
symptômes négatifs de la schizophrénie, 15
symptômes positifs de la schizophrénie, 14
choline, 201
cholinomimétiques
démence, traitement, 201, 202–203, 205
en tant que « smart drugs », 208
fonction sexuelle, 219–220
Cialis *voir* tadalafil
cimétidine, 228
Cipralex *voir* escitalopram
Cipramil *voir* citalopram
citalopram, 53, 55, 83, 258
citrate de lithium, 104
clobazam, 150, 156
clométhiazole, 191
clomipramine
anxiolyse, 165–166
fonction sexuelle, 220, 223
histoire, 53, 54, 304–305
sevrage, 76, 258
troubles obsessionnels compulsifs, 142, 304–305
clonazépam, 96, 150, 153, 176
Clopixol *voir* zuclopenthixol
clorazépate, 150, 153
clozapine, 8, 12, 16–17, 20
dépendance, 259
effets indésirables
akathisie, 34
diabète, 39
dyskinésie tardive, 33
cardiovasculaires, 42
énurésie, 44
épilepsie, 43
prise de poids, 38, 135, 165
sédation, 39–40

suicide, 43
système sympathique, 39
histoire, 12, 16–17
mécanisme d'action, 13
posologie, 20
prescription abusive, 278
Clozaril *voir* clozapine
« cocktails médicamenteux »
abus pharmacologique, 273
posologie des antipsychotiques et, 20
trouble bipolaire, 116
Cogentin, 45
communauté, soins au sein de la, 24
compétence légale, 266
composés de chloral, 189–190
concentration mentale
bêtabloquants, 170
lithium, 108
Concerta, 130 *voir* aussi méthylphénidate
compléments alimentaires, 206, 209
conduite d'un véhicule, 26, 83, 157, 184
confusion
carbamazépine, 111
hypnotiques, 186–187
induite par antidépresseurs, 76
induite par antipsychotiques, 40
induite par lithium, 108
inhibiteurs de la cholinestérase, 203
conscience du corps, 180–182
consentement, 262–271, 272, 283, 285
éclairé, 262–263, 264–266, 272, 283, 285
volontaire, 263–264
constipation, induite par antipsychotiques, 37
contraceptifs oraux
effets sur libido, 222
interactions médicamenteuses 26, 84, 111, 113
contrôle des stimuli, insomnie, 181
Convulex *voir* acide valproïque
cortisol, dépression, 66–68
coordination, troubles de la, 107, 112
« maladie à vendre » (disease mongering), 176
phobie sociale, 142
syndrome des jambes sans repos, 176
voir aussi commercialisation des troubles psychiatriques
« crise oculogyre », 32
critères opérationnels, troubles, 123
cycle activité–repos, 180
Cymbalta *voir* duloxétine
cyproheptadine, 225, 259
cyprotérone, 228

D

Dalmane, 184
DAMP (déficit de l'attention, du contrôle moteur et de la perception), 129, 132
dapoxétine, 220
décalage horaire, 183
délusions, 14–15, 38
démence
amélioration des performances cognitives, 196–199, 200–206
corticale, 198, 200–201, 205
frontale, 199
psychostimulants, 135
sénile à corps de Lewy, 198, 201
sénile du type Alzheimer (DSTA), 197–199, 200, 203, 204, 206
sous-corticale 198–199, 205
vasculaire causée par des infarctus multiples, 197, 204–205
démoralisation, 66–67
démotivation, antipsychotiques, 15, 21, 36, 38, 46, 135
dents, problèmes
bruxisme, 74, 176
induits par antidépresseurs, 74
induits pas antipsychotiques, 44
Depakene *voir* valproate de sodium
Depakote *voir* valproate de semi-sodium
dépendance
abus pharmacologique, 273
antidépresseurs, 69, 255–261
antipsychotiques, 22, 115, 255–257
appétences, 246–250
benzodiazépines, 150–151, 156–160, 163, 187, 253, 254, 255
cerveau, physiologie, 238–240, 242–243, 244–245, 246, 248
distinction entre physique et psychologique, 238, 247
effet rebond, symptômes, 238
facteurs psychologiques, 249–251, 252
ISRS, 69–70, 163, 253–259
lithium, 106
perspective historique, 253
psychostimulants, 130
sensibilisation comportementale, 245–246
syndromes de stress, 255–257
tolérance, 240–242
type 1, 238–243
type 2, 244–252
type 3, 253–259
dépersonnalisation, 76–77, 157
dépôt, antipsychotiques, 22–23, 35
Déprenyl (sélégiline), 205
dépression, 53–54, 55–58
antidépresseurs *voir* antidépresseurs
« atypique », 306
commercialisation de la, 307–311
distinction entre unipolaire et bipolaire, 89
enfants, 121–123
hypothèse catécholaminergique, 52
insomnie, 175
prescription abusive, 278–279

suicide, 80
traitements alternatifs aux antidépresseurs, 58–59, 62, 68
cholinomimétiques, 203
psychostimulants, 133–134
traitements non médicamenteux, 58, 59, 68
trouble bipolaire, 88–89, 100–101
commercialisation du, 95–96, 121–122
voir aussi stabilisateurs de l'humeur
déréalisation, 75, 157
désinhibition, 250–252
induite par antidépresseurs, 78, 79, 97
facteurs psychologiques, 249–250
voir aussi dépendance
desipramine, 52, 72, 128
désorientation, 76–77
développement des médicaments, 293–295, 318
dexamphétamine, 125, 128, 130, 131, 133, 136, 177, 200, 209
Dexedrine (Dexedrin) *voir* dexamphétamine
diabète, 15, 16, 24, 25, 38–39, 132, 316
Diagnostic and Statistical Manual (DSM), 123, 307
diarrhée
inhibiteurs de la cholinestérase, 203
induite par lithium, 107
valproate, 112
diazépam, 150, 151, 153, 155, 156, 158, 159, 242
dihydroépiandrostérone (DHEA), 209
« disease mongering » (maladie à vendre)
phobie sociale, 142
syndrome des jambes sans repos, 176
voir aussi marketing des médicaments
Disipal, 45
dissociation
anxiété dissociative, 143
effets indésirables dissociatifs
alcool, 250
antidépresseurs, 75–76, 97
benzodiazépines, 157, 186
bêtabloquants, 170
trouble dissociatif, 143–144
distractibilité, induite par le lithium, 108
disulfirame, 247–248
diurétiques
fonction sexuelle, 229
lithium et, 110
dommages induits par médicaments, 280–282, 284–285, 291–292
voir aussi effets indésirables
donepezil, 200, 220, 259
L-dopa, 45, 221
dopamine
hypothèse dopaminergique, schizophrénie, 9–11, 18, 134
système dopaminergique, 10–12
action des antipsychotiques, 12, 13, 16, 17, 20, 27
anti-émétiques, 24
antipsychotiques, effets indésirables, 30–37, 46, 47
apprentissage par renforcement positif, 244
fonction sexuelle, 220–221
neuroprotection, 205
psychostimulants, 134
régulation du système cardiovasculaire, 27
rélation sérotonine–anxiolyse, 166
stabilisation par médicaments, 17
Doriden, 191
donépézil, 202
Dormonoct, 184
dosulépine, 54, 68
douleurs abdominales, lithium, 107
douleurs induites par antipsychotiques, 33, 37
doxépine, 54
duloxétine, 54, 73
Dying for a Cure, 30, 71
dysfontionnement cérébral a minima (DCM), 125–126
dysfonctionnement sexuel chez la femme, 222, 310
dysfonctionnement sexuel persistant induit par ISRS (DSIS), 77–78, 229
dyskinésies
abus pharmacologique, 275
cholinomimétiques pour, 203
induites par antidépresseurs, 73, 74, 79
induites par antipsychotiques, 16, 18, 32–33, 44, 46, 254–255
muscles respiratoires, 32, 277–278
responsabilité, 282
tardives
abus pharmacologique, 275
antipsychotiques, 15, 17, 30–31, 44, 46, 254, 255
cholinomimétiques, 203
responsabilité, 282
dystonie (tonus musculaire anormal), 25, 32, 33, 44, 46, 73

E

échelles de scores
essais psychiatriques, 297–298, 310, 311
promotion des, 310–311
questionnaire d'auto-évaluation, 268–270
Edronax *voir* réboxétine
effet rebond, symptômes, 238
anxiété, 156
insomnie rebond, 186

effets indésirables, 1–2
balance bénéfices/risques, 30, 282–283
échelles des scores, 267–270
extrapyramidaux, 10, 12, 14, 16, 17, 19, 26
voir aussi dopamine, système dopaminergique
psychiatrie biaisée par les preuves, 296, 313
responsabilité, dommages occasionnés par les médicaments, 280–285, 291–293
signifiance statistique, concept, 313
système de livraison des produits de santé, 316
voir aussi les médicaments
Effexor *voir* venlafaxine
éjaculation
chez l'homme, 41, 77, 78, 213–214, 221, 223–224
réponse éjaculatoire chez la femme, 216, 222–223
Elavil *voir* amitriptyline
électroconvulsivothérapie (ECT), 51, 55, 96, 117
émoussement émotionnel, 12–13, 36, 78, 284
voir aussi « who cares » feeling
émotion–humeur, relation, 50–51
enalapril, 201
Endep *voir* amitriptyline
enfants
allaitement, 26, 37, 109, 116
médicaments pour, 120–133
antidépresseurs, 130–131, 282
antipsychotiques, 98–99, 123, 128, 130, 132, 278
commercialisation des, 98–99, 122–121
critères opérationnels, troubles, 123
DAMP, 129, 132
lamotrigine, 113
prescription abusive, 278
principes généraux, 120–121
psychostimulants, 124–126, 127–128, 130, 131, 132
sédatives antihistaminiques, 192
TDAH, 121, 122, 124–129
troubles bipolaires, 98, 121, 132
énurésie, 44
épilepsie, 43, 83, 102, 153
Epilim *voir* valproate de sodium
éruptions cutanées *voir* peau
escitalopram, 54, 258
Eskalith, 104 *voir* aussi carbonate de lithium
essais cliniques, 296–299
accès aux données brutes, 294, 300
antidépresseurs, 58–60, 130, 283–284, 296–299, 315, 316
échelles des scores, 297–299, 310, 311
en tant que technique commerciale, 296, 298, 302
enfants, médicaments pour, 122–123, 125, 127–129, 131
indications enregistrées, 301
médicalisation des soins, 302–303
publication des données cliniques, 299–300, 315–316
randomisés, 58–62, 296–299, 300, 301–302
responsabilité juridique, 283–285
stabilisateurs de l'humeur, 114
eszopiclone, 184
éthique, 285, 288–295, 297
évanouissement, antidépresseurs, 73–74
Evista *voir* mémantine
Exelon *voir* rivastigmine
exposition, thérapie d'
phobies, 141
TOC, 305
trouble panique, 141
extravertis, 124–125, 131, 134

F

facteurs psychologiques, abus de substances, 249–250
familles, TDAH, intervention familiale, 130
fatigue, 108, 170
Faverin *voir* fluvoxamine
flésinoxan, 163, 165
flibansérine 165
Fluanxol *voir* flupentixol
flunitrazépam, 153
fluoxétine (Prozac), 53
flupentixol, 8, 17, 19, 20, 23, 279
fluphénazine, 8, 23
flurazépam, 184
fluvoxamine, 53, 162, 308
Focalin, 131
fœtus, syndrome valproate fœtal, 113
foie, valproate, 112–113
fonction sexuelle chez la femme, 216–217, 222–224
antidépresseurs, 77–79, 229
antipsychotiques, 41
commercialisation du dysfonctionnement, 310
dysfonctionnement sexuel, 222, 310
inhibiteurs de la phosphodiestérase, 227
lubrification, 214, 216
orgasme, 214, 216–217, 222–225
questionnaire, 232–235
fonction sexuelle chez l'homme
éjaculation, 41, 77, 213–214, 218, 220–221
libido, 214–215, 219–224, 228
orgasme, 213, 214–215, 223–224
puissance sexuelle masculine, 41, 77, 78, 212–213, 218–221, 224–229
questionnaire, 230–232
fractures, antidépresseurs et, 84
Frisium *voir* clobazam

G

GABA, acide γ-aminobutyrique 151, 167, 184, 248
gabapentine, 94, 103–104, 113–114
galantamine, 202, 204, 220, 259
Gamanil, 54
Geodon *voir* ziprasidone
gépirone, 163, 165
« ghostwriting » (rédacteurs fantômes), 300, 312–313
ginseng, 224
glaucome, 27, 75
globules blanches, 16, 108–109, 112
glutamate, 203–205
glutethimide, 190, 191
glycéryltrinitrate, 226
grossesse
  antidépresseurs, 82
  antipsychotiques, 26, 116
  stabilisateurs de l'humeur, 108, 109, 111, 113, 116

H

Halcion *voir* triazolam
Haldol *voir* halopéridol
hallucinations
  bêtabloquants, 170
  gestion par antipsychotiques, 14–15, 19, 22, 38
  hypnotiques, 186
  induites par antidépresseurs, 76–77
  narcolepsie, 176–177
halopéridol, 8
  akathisie, 34, 35
  dépendance, 259
  dépôt, préparation, 23
  en tant qu'anti-émétique, 24
  épilepsie, 43
  grossesse, 26
  posologie, 19, 20
  prescription abusive, 276–277
hémorragie, liée aux antidépresseurs, 84
hôpitaux psychiatriques
  abus pharmacologique, 272, 273–275, 276
  hospitalisation sous contrainte, 266, 299
  médicalisation des soins, 302, 314
  progrès en psychiatrie, 314–315
  taux d'admissions, 299
  urgences aux, 18, 266
hormones
  antidiurétiques (vasopressine), 208
  changements hormonaux
    anti-aphrodisiaques, 228
    induits par antipsychotiques, 37, 38, 132, 221
    ISRS, 220
    valproate, 113
  en tant que « smart drugs », 208
  sexuelles, 220–221, 222, 228
  stéroïdiennes, 84, 228
hospitalisation sous contrainte, 266, 276, 302
Hydergine, 208
5-hydroxytryptamine (5HT) *voir* sérotonine
hyperactivité
  enfants, 125–126, 127, 131
  liée aux benzodiazépines, 157
  voir aussi TDAH
hyperparathyroïdie, 108
hypersensibilité, réactions de
  antipsychotiques, 42
  lamotrigine, 113
hypervigilance
  antidépresseurs, 72
  antipsychotiques, 40–44
hypnotiques
  benzodiazépine, 154, 156, 185–187
  interactions médicamenteuses, 43, 111
  pour l'insomnie, 175, 177–178, 179–181, 183–187, 198
hypocondrie, 145–146
hypothyroïdisme, induit par lithium, 108
hystérie, troubles de l', 143–144

I

imipramine, 51, 52, 54, 220
impatience pathologique, induite par antipsychotiques, 34
impuissance, *voir* fonction sexuelle chez l'homme
Inderal *voir* propranolol
industrie pharmaceutique, xiii
  abus pharmacologique, 274–275
  benzodiazépines, 149, 150, 151, 154
  commercialisation (marketing) des troubles psychiatriques, 304–311
  développement des médicaments, 292–295, 318
  données des essais cliniques
    effets indésirables, 283–285, 315–316
    publication, 299–300, 302, 311–313
  dysfonctionnement sexuel chez la femme, 222
  échelles des scores, promotion des, 310–311
  enregistrement des médicaments, 301–302
  éthique, 288–295, 297
  politiques de diagnostic, 207
  psychopharmacologie orientée vers style de vie, 317–318
  RCT (randomised controlled trials), 296–298
  responsabilité, 280–281, 282, 291–293
  régulation, 291, 297, 300–301
infections, antidépresseurs et, 74
information aux patients sur médicaments, 315
inhibiteurs de la cholinestérase, 201, 203, 219–220, 259
inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

antidépresseurs, 51–54, 68
troubles de l'humeur, définition, 50–51
voir aussi trouble bipolaire; dépression
inhibiteurs de la phosphodiestérase, 225, 227–228
inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), 110, 201–202, 205
inhibitors séléctifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), 52
insomnie, 69, 174–177, 179–181
technique de planification, 182
thérapie d'apprentissage, 181
insuline, 39, 84
interactions médicamenteuses, nourriture–antidépresseur IMAO, 81
Intrinsa, 222, 223
introvertis, 124–125, 131
Invega *voir* palipéridone
iproniazide, 51
ipsapirone, 165
ISRS
en tant que antidépresseurs, 52
action, 53, 65
antipsychotiques, 26
benzodiazépine, crise, 150
circonstances particulières, 82, 83
commercialisation de la dépression, 307–309
dépendance, 66–67, 253–259
effets indésirables, 71–75, 77–79, 81, 83, 97, 130–131, 229, 257, 283–284
enfants, 130–131
histoire, 51–52
indications enregistrées, 300
interactions médicamenteuses, 84
marques déposées, 54
ou psychothérapie, 62
posologies, 68–69, 258
prescription abusive, 278
sérotonine, 52–53, 81, 83, 163
sevrage, 69–70, 78, 83, 253–259
voir aussi ISRS, fonction sexuelle
anxiolyse, 76, 162, 165–166, 167, 188
agonistes S1, comparés, 164
anxiété généralisée, trouble de l', 147–148
dépendance, 162, 255
névrose phobique, 141
phobie sociale, 142–143, 306
troubles dissociatifs, 143
troubles obsessionnels compulsifs, 142, 305
commercialisation, 53, 162, 163–164, 165, 307–309
dépendance, 69–70, 162, 253–259
fonction sexuelle, 77–78, 128, 218–219, 220–221, 227, 259, 301
responsabilité, dommages occasionnés par les médicaments, 281

J

jambes sans repos, syndrome des, 176

K

Kemadrin, 45
kétansérine, 165
Klonopin *voir* clonazépam

L

lactation, antipsychotiques et, 26, 37, 132
Lamictal *voir* lamotrigine
lamotrigine, 94, 103–104, 111, 113–114
Largactil *voir* chlorpromazine
larynx, effets indésirables des antipsychotiques, 32
léthargie, valproate, 112
Levitra *voir* vardenafil
lévomépromazine, 259
Lexapro *voir* escitalopram
Lexotan, 150
Li-liquid, 104 *voir* citrate de lithium
libido, 41, 75–76, 214–215, 217, 221–223, 224, 228–229
Librium *voir* chlordiazépoxide
lisinopril, 201
Litarex, 104 *voir* citrate de lithium
lithium, 90–91, 93, 96–97, 101–112, 115–117
citrate de lithium, 104
comparé à la carbamazépine, 110
comparé au valproate, 112
contrindications, 109–110
dépendance, 106–107
effets indésirables, 106–109
interactions médicamenteuses, 25, 73–74, 110, 111
intoxication médicamenteuse, 109
marques déposées, 104
posologie, 105
sevrage, 105–106
Lithobid, 104 *voir* aussi carbonate de lithium
littérature scientifique, xiii– xiv
publicités, 305
« *ghostwriting* », 92, 114, 294, 300, 312–313
lofepramine, 54
loprazolam, 184
lorazépam, 150, 154–155, 158
classification, 153
sevrage, 158
utilisations cliniques, 46, 155
lormétazépam, 153, 184, 186
acide lysergique diéthylamide (LSD), 12, 13, 161, 165, 245, 249, 254
Ludiomil, 54

Lunesta, 184
Luvox *voir* fluvoxamine

M

« maladie à vendre » (disease mongering)
phobie sociale, 142
syndrome des jambes sans repos, 176
voir aussi marketing des médicaments
manie
benzodiazépines, traitement par, 155
induite par antidépresseurs, 78, 79, 97–98
trouble bipolaire, 88–90, 97–99
mantras, 182
maprotiline, 54
marketing (commercialisation) des médicaments
antipsychotiques, 17, 115–116, 129
des troubles psychiatriques, 304–313, 318
essais cliniques, techniques de commercialisation, 293, 294, 299, 304–305
éthique, 288–295
médicaments pour les enfants, 99, 121–121, 128, 310
mélatonine, 188–189
Produits de Santé SA, 316–317
psychopharmacologie orientée vers style de vie, 317–318
publication des données des essais cliniques, 299–300, 302, 311–313
stabilisateurs de l'humeur, 89, 92, 94, 98, 102–104, 112–113, 114
dépression, 299, 307–310
dysfonctionnement sexuel chez la femme, 310
effets des traitements, 299, 300
ISRS, 51, 164, 166, 255, 308–309
syndrome de jambes sans repos, 176
TDAH adultes, 133
trouble bipolaire, 98–99, 103, 114–115, 121–122, 310–311
troubles de l'anxiété, 98, 138, 164, 304–307
Viagra, 224
masturbation, 217
mCPP, 165
médazépam, 150
médicaments en vente libre, 275, 310
médecine
biaisée par les preuves 296–302, 313
« pharmaceuticalisation » de la, 265, 302–303, 312–313, 316–317
médroxyprogésterone, 228
mélatonine, 188–189, 209
mémantine, 203–204, 259
mémoire, troubles de la
antidepresseurs, 76
benzodiazépines, 154, 156, 185
bêtabloquants, 170
cholinomimétiques, 203
liés à l'âge, 203, 207, 208
lithium, 108
mémantine, 203–204
« smart drugs », 208, 209
menstruation, 37, 113, 135
méprobamate, 148
métabolisme, antipsychotiques et 38
méthylphénidate, 125, 126, 127, 130, 131, 177, 209
miansérine, 165
midazolam, 153
migraine, 164
millepertuis, 259
mirtazapine, 54, 72, 73, 165, 259
Moban, 8
moclobémide, 54, 68, 82, 306
modafinil, 128
Modecate, 8, 23
Mogadon *voir* nitrazépam
molindone, 8
morphine
sensibilisation comportementale, 245–247
sevrage, syndrome, 242–243
tolérance, 240, 241
mortalité, antipsychotiques, 27
mortalité, taux de, amélioration des soins de santé, 314
motivation, antipsychotiques, 15, 21, 36–37, 46, 135
mouche espagnole, 225
mouvements anormaux *voir* dyskinésies
mouvements anormaux du visage
antipsychotiques, effets indésirables, 33, 254, 255
enfants prenant des psychostimulants, 130
mouvement, troubles du
benzodiazépines, 166
cholinomimétiques, 203
enfants prenant des psychostimulants, 130
induits par antidépresseurs, 74, 81
induits par antipsychotiques, 31–33, 44, 46, 47, 132, 254, 255
induits par lithium, 106
MPTP, 205
muscles
dystonie, 25, 44–46, 74
flux sanguin vers muscles, bêtabloquants, 170
force musculaire, lithium, 107
myorelaxants, benzodiazépines as, 154
myoclonie, 74, 81

N

naloxone, 246, 247
naltréxone, 242, 243, 248
narcolepsie, 176–177
psychostimulants, 128, 136, 177
Nardil *voir* phénelzine

nausée
induite par antidépresseurs, 75
carbamazépine, 111
inhibiteurs de la cholinestérase, 203
induite par lithium, 107
valproate, 112
néfazodone, 165
nervosité *voir* akathisie
Neuleptil, Neulactil, 8
neuroleptiques *voir* antipsychotiques
Neurontin *voir* gabapentine
neuroprotection, 17–18, 196–197, 205–206
neurotransmetteurs, 11–12
antidépresseurs, actions, 65, 66
benzodiapézine, actions, 151–152, 157, 166–167
démences, 196, 198
fonction sexuelle, 221–223, 227, 229
histoire des antidépresseurs, 51–54
neuroprotection, 206
syndromes de sevrage, 239–240
système glutamate, 203–205
traitement de TDAH, 134
névrose phobique, 141, 147
nitrazépam, 153, 156, 184
NMDA, recepteurs, 203, 205
Nobrium, 150
Noctamid *voir* lormetazépam
nootropes, 201, 208
noradrénaline (norépinéphrine)
antidépresseurs, 52, 53, 63, 72, 73, 128
neuroprotection, 206
fonction sexuelle, 218, 219–220
sevrage, syndromes, 239
Normison *voir* témazépam
Norpramin *voir* desipramine
nortriptyline, 54, 72

O

observance, 2–3, 22–23, 263, 267–269, 275–276
olanzapine, 8
commercialisation du trouble bipolaire, 309–310
durée du traitement, 22
effets indésirables, 17, 35, 38, 39, 40, 41, 43, 135
en tant que stabilisateur de l'humeur, 92, 98, 99, 115
histoire, 17
posologie, 19, 20, 22
opiacés
appétences, 245
facteurs psychologiques de l'abus, 247–248, 249–250
fonction sexuelle, 222
gestion de l'appétence, 248
gestion, 247
sensibilisation comportementale, 245–246
sevrage, 238, 240–242, 243, 245, 253
théorie de l'addiction, 253
tolérance, 240–241
orgasme, 41, 77–78, 213, 215–216, 220, 222–223
orphénadrine, 45
Osheroff, cas, 279
oxazépam, 150, 152
oxcarbazépine, 94–95, 111
oxiracétam, 201
oxprénolol, 169

P

palipéridone, 8, 17
palpitations, 39, 73
panique, trouble, 141–143, 147, 164, 169, 307
papavérine, 222, 226
paralysie du sommeil, 176
parasomnies, 176
Parkinson, maladie de, 11, 25, 31–32, 36–37, 43–45, 203, 205
antipsychotiques, 9, 31–32, 36, 43
parole, problèmes de, valproate, 113
paroxétine, 53, 55
anxiolyse, 161–162, 306, 309
circonstances particulières, 83
dépendance, 256, 258
effets indésirables, 131
pour l'éjaculation précoce, 220
sevrage, 256, 258
patients
compétences en gestion des, 266
écoute des patients sur leurs réactions aux médicaments, xiii–xiv, 10, 13, 14, 21, 22
groupes, 265, 285
relation patient-thérapeute, 267, 315
Paxil *voir* paroxétine
peau, modifications de la
antidépresseurs, 75
antipsychotiques, 37, 41
carbamazépine, 111
lamotrigine, 113
lithium, 107
valproate, 113
performance, anxiété liée à la (trac), 140, 168, 169
perphénazine, 8, 17, 19–2, 23, 26, 27
performances cognitives, amélioration des 196–199
démences, 196–199, 200–206
politiques de diagnostic, 207
psychostimulants, 135, 208–209
« smart drugs », 208–209
personnalité
addictive, 255
évitante, 142
théorie de la, 124–125, 129

troubles de la, 103, 112, 114, 119, 142, 145
personnes âgées
anticholinergiques, 40, 46
antidépresseurs, 72–73, 76–77, 84
antipsychotiques, 17, 27, 33, 39, 40, 42, 46
hypnotiques, 185, 186, 191
inhibiteurs de la cholinestérase, 203
prescription abusive, 283
responsabilité, dommages occasionnés par les médicaments, 283
voir aussi démences
« pharmaceuticalisation » de la médecine, 265, 302–303, 315, 316–317
pharmacopsychologie, 3–4
Pharmageddon, 317–318
phénelzine, 51, 52, 54
phentolamine, 226
phenytoin, 208
phobie sociale, 142–143, 147, 162, 164, 306–307
photosensibilité, chlorpromazine, 41
physostigmine, 201
Pick, maladie de, 199
pimozide, 42
Piportil, 23
pipotiazine, 8, 23
piracétam, 201, 208
placebo, réponse, 59–60
polyurie, 106
« poop-out », 70, 257
post-cures sous contrainte, 276
practolol, 169
pramiracétam, 201, 208
prescription
abusive, 272–279
responsabilité, 283
sur la base des preuves RCT, 296, 312
système d'enregistrement des médicaments, 301–302
Priadel, 104 *voir* aussi carbonate de lithium
priapisme, 41, 78, 225, 226
prise de poids
induite par antidépresseurs, 75–76
induite par antipsychotiques, 38–39, 47, 132, 165
induite par lithium, 107
valproate, 112
procyclidine, 45
Produits de Santé SA, 316–317
« projectiles magiques » (*magic bullets*), 289–291
prolactine, 37–38, 53, 135, 221
prométhazine, 191
propéricyazine, 8
propranolol, 165, 169, 170, 226
prostaglandine E1, 226
prostate, problèmes de, 27, 40
protection des malades mentaux, mouvements de, 275
Prothiaden *voir* dosulépine
Provigil *voir* modafinil
Prozac *voir* fluoxétine
psychiatrie
biaisée par les preuves, 296–302, 313
progrès en, 314–316
psychopharmacologie, 3–4
orientée vers le style de vie, 317–318
psychoses
abus pharmacologique, 276, 279
antipsychotiques *voir* antipsychotiques
enfants, 121, 133
précision diagnostique, 7–8
voir aussi troubles bipolaires
psychostimulants
amélioration des performances cognitives, 135, 208–209
antipsychotiques, gestion d'effets indésirables, 46
anxiété, 133
démences, 135
dépendance, 130
dépression, 133–134
effets indésirables, 130–131
enfants, 124–125, 127–128, 128–130, 132
interactions médicamenteuses, 130
manies 136
narcolepsie, 125, 136, 176
schizophrénie, 134–135
TDAH, adultes, 127, 133
psychothérapie
abus potentiel, 278–279
antipsychotiques, 8, 15, 24
anxiété névrotique, 140
dépression, 58, 62
TDAH, 128
troubles anxieux, 141, 143, 146–147

Q

questionnaire d'auto-évaluation, 268–270
quétiapine, 8, 17, 259
commercialisation des troubles bipolaires, 309–310
effets indésirables, 33, 35, 37, 39, 41
interactions médicamenteuses, 25
posologie, 20
stabilisateur de l'humeur, 92
quinalbarbitone, 191
quinalbarbitone sodium, 191

R

radicaux libres, 206, 208
raideur, induite par antipsychotiques, 31
ramelteon, 189
ranitidine, 228
réactions psychotiques aux antidépresseurs, 78, 79
réboxétine, 54, 72, 73, 219

relaxation, exercises de 179–181
rédacteurs fantômes (« *ghostwriting* »), ix, 92, 294, 299–300, 312
reins, lithium, 107, 110
Remeron *voir* mirtazapine
Reminyl *voir* galantamine
responsabilité légale, 280–285, 291–293
responsabilité juridique, 283–285
risques/bénéfices, balance, 30, 282–283
Risperdal *voir* rispéridone
rispéridone, 8, 17
  commercialisation du trouble bipolaire, 309–310
  durée du traitement, 22
  effets indésirables, 35, 43
  en tant que stabilisateur de l'humeur, 92
  posologie, 20
  préparation des dépôts, 23–24
  suicide, 43
  TDAH, enfants, 129
Ritalin *voir* méthylphénidate
ritansérine, 165
rivastigmine, 202, 204, 220
Rivotril *voir* clonazépam
ropinirole, 176
Rozerem, 189

S

sartans, 110
schizophrénie
  « allure schizophrénique », 31, 37
  antipsychotiques, 6
    akathisie, 35
    antischizophrénicité, 10–11, 14–15, 22
    arrêt, 24–25
    de seconde génération, 16–17
    dépôt, préparations, 23
    effets indésirables, gestion des 44
    enfants, 121
    histoire, 9, 14–15
    mortalité prématurée, 17, 26
    posologies, 18, 19
    psychostimulants et, 133–134
    stigmatisation, 31
    suicide, 35, 43
    thérapie flexible, 21
  cholinomimétiques, 203
  hypothèse dopaminergique, 10–12, 18, 131
  précision diagnostique, 7–8
  psychostimulants pour, 133–134
  symptômes positives et négatifs, 14, 15
sédatives/sédation
  antidépresseurs, 72, 192
  antipsychotiques, 18, 25, 40, 192
  anxiété, troubles de l', 147
  benzodiazépines, 153, 156
  carbamazépine, 111
  enfants, 122, 133, 192
  interactions médicamenteuses, 25
  sommeil, troubles du, 188–192
sein, effets des antipsychotiques, 37, 135
sensibilisation comportementale, 245–246
sélégiline (Deprenyl), 205–206
semi-sodium valproate, 94–95, 104, 112–113
Seroquel *voir* quétiapine
sérotonine, syndrome, 81
sérotonine, système, 12–13
  action des antidépresseurs, 63
  fonction sexuelle, 220–221
  neuroprotection, 205
récepteurs sérotoninergiques, agonistes et antagonistes, 161–166, 258, 307 *voir* aussi ISRS
  sédative, antidépresseurs, 192
  syndromes de sevrage, 242
  TDAH, traitement, 129
Seroxat *voir* paroxétine
sertindole, 42
sertraline, 53, 55, 258
  anxiolyse, 162
  circonstances particulières, 83
  effets indésirables, 113
  prescription abusive, 277
sevrage, 238
  abus pharmacologique, 273–274
  alcool, 153, 239, 240–243, 245, 248, 253
  antidépresseurs, 69–70, 78, 238, 255–259
  antipsychotiques, 22–23, 44, 115, 239, 253–257, 259
  appétences, 246, 248
  barbituriques, 239, 243
  benzodiazépines, 150, 156–160, 187, 238
  gabapentine, 114
  gestion, 157–160, 244–245
  ISRS, 69–70, 78, 253–259
  lithium, 106
  opiacés, 238, 240–243, 245, 247–249, 253
  physiologie du cerveau, 239–241, 243
  psychostimulants, 130
  théories de l'addiction, 253
  tolérance, 240–241, 242
sexualité
  « déviances », 215–216
  commercialisation des dysfonctionnements, 310
  effets des médicaments, 218–229
    antiaphrodisiaques, 228
    anticholinergiques, 219
    antidépresseurs, 75–76, 128, 214–215, 219–221, 223, 229, 258–259
    antipsychotiques, 35, 37, 39, 219, 221, 228
    aphrodisiaques, 224–228
    enfants prenant des ISRS, 132
    inhibiteurs de la cholinestérase, 219–220
    opiacés, 222
  fantasmes, 217

fonction sexuelle, 212–217
hormones sexuelles, 220–221, 228
orientation sexuelle, 215, 221
questionnaires, 230–235
signifiance statistique, 312–313
sildénafil (Viagra), 218, 224–225, 317
Sinequan, 54
« smart drugs », 208–209
soif, 40, 106–107
soins de santé
développement des, 314–318
« pharmaceuticalisation » des, 302–303, 316–317
Solian *voir* amisulpride
somatisation, 145
sommeil
antidépresseurs et, 68, 71
antipsychotiques et, 40, 41
troubles du, 174–178
hypnotiques, 175, 178–179, 183–187
insomnie, 69, 174–176, 177–178, 179–181, 183–187
somnambulisme, 176
Sonata *voir* zaleplon
sotalol, 169
spasmes
du globe oculaire, 32
enfants prenant des psychostimulants, 130
induits par antidépresseurs, 74, 81
induit par antipsychotiques, 32, 46
spipérone, 165
stabilisateurs de l'humeur, 89, 90, 92, 94–99, 101–115
« cocktail médicamenteux », 116
anticonvulsivants, 91, 93–95, 96–97, 102, 111–113
antipsychotiques, 91–92, 95–98, 114–117
distinction entre unipolaire et bipolaire, 89
commercialisation des, 89, 92, 94, 98, 103–104, 117
histoire, 101–103
lithium *voir* lithium
psychostimulants, 135
statines, 206–207, 283
Stelazine *voir* trifluoperazine
Stevens–Johnson, syndrome, 114
Stilnoct *voir* zolpidem
stimulants, *voir* psychostimulants
Strattera *voir* atomoxétine
sudation, induite par antidépresseurs, 73
suicide/suicidalité
antidépresseurs, 80–81, 131, 281–282, 309
antipsychotiques, 35, 36, 43, 93
responsabilité, 281, 283–284
stabilisateurs de l'humeur, 104–105, 112, 115
sulpiride, 8, 12, 24, 26, 259
sumatriptan, 164
syndrome neuroleptique malin, 42, 46, 155
syndrome de stress post-traumatique (SSPT), 144–145, 162, 164
syndrome des jambes sans repos, 176
syndromes de stress induits par les médicaments, 255–257
syndrome valproate fœtal, 113
système cholinergique
démence, 200, 202
fonction sexuelle, 219–220
voir aussi cholinomimétiques
système sympathique
effets des antipsychotiques, 39, 219
fonction sexuelle, 218, 219

T

tabagie, 40, 248
tacrine, 201
tadalafil, 227, 228
Tagamet, 228
TDAH, 121, 125–129, 130
chez l'adulte, 133–134
Tegretol *voir* carbamazépine
témazépam, 184, 185, 186
Tenormin *voir* aténolol
tension nerveuse, induit par lithium, 108
voir aussi akathisie
tension sanguine
antidépresseurs, 73–74, 81–82
antihypertenseurs, 130, 219, 228, 283–284
antipsychotiques, 39, 42
carbamazépine, 111
tératogénicité, 82, 109, 111, 113, 115
terreurs nocturnes, 176
testostérone, 221–224
tétrabénazine (Xenazine), 8, 47
tetrahydroaminoacridine, 201
thioridazine, 42
thérapies comportementales, 141, 143
anxiété, trouble de l', 141, 143, 147–148, 305
insomnie, 181–182
TDAH, 129
Thorazine *voir* chlorpromazine
thromboses, liés aux antipsychotiques, 43
thyroïde, problèmes, 27, 108
tics
enfants prenant des psychostimulants, 130
induits par antidépresseurs, 74, 81
Tofranil *voir* imipramine
tolérance, 240–242
topiramate, stabilisateur de l'humeur, 95
tranquillisants
anxiolyse, 138, 147–148, 310
carbamazépine et, 111
désintoxication, alcool, 153, 242
hypnotiques, benzodiapéziniques 184–185, 186, 187
majeures, *voir* antipsychotiques
voir aussi benzodiazépines

transpiration, induite par antidépresseurs, 73
Tranxène *voir* clorazépate
trazodone, 54, 55, 72, 76, 165, 192, 225
tremblement
bêtabloquants pour, 170
induit par antidépresseurs, 73, 81
induit par antipsychotiques, 32, 46
induit par lithium, 106
valproate, 112
triazolam, 153, 154, 184
triclofos sodium, 190
tricycliques, antidépresseurs
circonstances particulières, 82
effets indésirables, 72–73, 74, 76–77, 79–80, 81
fonction sexuelle chez la femme, 225
puissance sexuelle masculine, 77, 219, 225
histoire, 51–52, 53
intoxication médicamenteuse, 83
posologies de démarrage, 68
pour le TDAH, 128
marques déposées, 54
sevrage, 69, 78
troubles obsessionnels compulsifs, 142, 304–305
trifluoropérazine, 8, 254, 259
trihexphénidyl, 45
Trilafon *voir* perphénazine
Trileptal *voir* oxcarbazépine
triméprazine, 192
trimipramine, 54, 72
triptans, 164
trismus, 74
Trofan, 54
troubles bipolaires, 88–98
antipsychotiques, dépôt, 23
cocktails médicamenteux, 116
commercialisation du, 92, 98, 104, 116–117, 121–122, 309–310
compulsion allopathique, 20
électroconvulsivothérapie, 96, 117
enfants, 98, 99, 121, 132
histoire, 101
précision diagnostique, 7–8
psychiatrie biaisée par les preuves, 298–299
stabilisateurs de l'humeur, 90–94, 95–96, 101–118
anticonvulsivants, 91, 93–96, 103–104, 110–114, 116
antipsychotiques, 91–93, 95 –99, 115–118
lithium *voir* lithium
voir aussi catatonie
troubles obsessionnels compulsifs (TOC), 121, 124, 132, 142–143, 162, 163
commercialisation des, 304–305
troubles de la coordination, 107, 112
trouble de l'attention et/ou hyperactivité *voir* TDAH
troubles de l' hystérie, 143–144
troubles de la mémoire liés à l'âge, 203, 205
troubles neurologiques, lithium, 109
troubles de la personnalité, 107, 112, 142, 145
borderline, 103, 112, 145
évitante, 142
Tryptizol *voir* amitriptyline
L–tryptophane, 54
tyramine, 81–82

U

urinaires, troubles
induits par antidépresseurs, 73
induits par antipsychotiques, 39, 44
induits par lithium, 106
urgences
compétence légale, 266
utilisation des antipsychotiques, 18–19

V

Valdoxan *voir* agomélatine (agomélatonine)
Valium *voir* diazépam
valproate, 93–94, 102, 111, 112–113
valproate de sodium, 94, 112–113
vardénafil, 227, 228
varénicline, 248
variabilité des réponses aux médicaments, 3, 13, 17, 21, 117, 158
vasopressine (hormone antidiurétique), 208
venlafaxine, 54, 131, 162, 256, 258
Viagra (sildenafil), 218, 224, 225–227, 317
vigabatrine, 95
visage, mouvements anormaux du
antipsychotiques, effets indésirables, 31, 33, 254, 255
enfants prenant des psychostimulants, 130
vision, troubles de la
« crise oculogyre », 32
induits par antidépresseurs, 74
induits par antipsychotiques, 40, 46
inhibiteurs de la phosphodiestérase, 227
lamotrigine, 114
vitamines, en tant que « *smart drugs* », 209
voix, 14–15, 19, 22, 72
vomissements
anti-émétiques, 24
induit par antidépresseurs, 75
inhibiteurs de la cholinestérase, 203

W

Wellbutrin *voir* buproprion
« *who cares* » *feeling*, 12–13 *voir* aussi émoussement émotionnel

X

Xanax *voir* alprazolam
Xenazine *voir* tétrabénazine

Y

yoga, respiration, 182
yohimbine, 225

Z

zaléplon, 184, 185
Zantac, 228
Zimovane *voir* zopiclone
ziprasidone, 8, 17
Zoloft *voir* sertraline
zolpidem, 184, 185, 186
zopiclone, 184, 185, 186
zotépine, 8, 17
zuclopenthixol, 8, 23
Zyban *voir* buproprion
Zyprexa *voir* olanzapine